

Zur Darstellung und Strukturaufklärung von Spirobarbituraten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

**Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**

—

vorgelegt von

Jochen Triepel

aus Reinfeld/Holstein

Marburg/Lahn 1977

—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555623_0033

Zur Darstellung und Strukturaufklärung von Spirobarbituraten

INAUGURAL-DISSERTATION

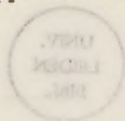
zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn



vorgelegt von

Jochen Triepel

aus Reinfeld/Holstein

Marburg/Lahn 1977



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Als Dissertation angenommen am: 27.04.77

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.77

Berichterstatter: Prof. Dr. H.-H. Otto

Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Kuckländer
Prof. Dr. H. Perst

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn unter
Leitung von

Herrn Professor Dr. H.-H. O t t o.

Für seine Unterstützung und Hilfe möchte
ich Herrn Prof. Dr. H.-H. Otto herzlich
danken.

Herrn Dr. Berger, Fachbereich Chemie,
danke ich für die Überlassung des
LAOCOON-III-Programms.

Meinem Vater

und

meinen Freunden

in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil	Seite
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. DIAZASPIRO(5,5)TETRAONE	5
2.1. DARSTELLUNG UND TRENNUNG	5
2.2. STRUKTURAUFKLÄRUNG	9
2.2.1. Infrarotspektren	9
2.2.2. Massenspektren	14
2.2.3. Kernresonanzspektren	17
2.2.4. Isomerisierung und Reaktionsmechanismus	26
2.2.5. ¹ H-NMR-Untersuchungen an den N ₂ ,N ₄ -einfach und doppelt methylsubstituierten 7,11-Diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undekan-1,3,5,9-tetraonen <u>3bI</u> , <u>3bII</u> und <u>3c</u> mit Hilfe der Tris(dipivaloyl-methanato)-europium(III)komplexe	30
2.2.5.1. Beschreibung des Auswertungsverfahrens von <u>3c</u> , <u>3bI</u> und <u>3bII</u>	36
2.2.6. Strukturergebnis	44
3. UMWANDLUNGEN	45
3.1. DARSTELLUNG DER OXIME	45
3.2. BECKMANN-UMLAGERUNG	46
3.2.1. Infrarotspektren	48
3.2.2. Massenspektren	49
3.2.3. Kernresonanzspektren	50
3.2.4. Verschiebungsexperiment <u>15c</u>	57
4. DIELS-ALDER-REAKTIONEN	60
4.1. DARSTELLUNG DER DIENOPHILE	60
4.1.1. Infrarotspektren	61
4.1.2. Massenspektren	62

	Seite
4.2. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT 2,3-DIMETHYL-BUTADIEN	63
4.2.1. Darstellung	63
4.2.2. Infrarotspektren	64
4.2.3. Massenspektren	65
4.2.4. Kernresonanzspektren	67
4.2.5. Verschiebungsexperimente	70
4.3. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT CYCLOPENTADIEN	77
4.3.1. Darstellung und Trennung	77
4.3.2. Infrarotspektren	78
4.3.3. Massenspektren	80
4.3.4. Kernresonanzspektren	82
4.3.5. Verschiebungsexperimente	85
4.4. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT ACETOXYBUTADIEN	97
4.4.1. Darstellung und Trennung	97
4.4.2. Infrarotspektren	100
4.4.3. Massenspektren	101
4.4.4. Kernresonanzspektren	103
4.4.5. Verschiebungsexperimente	108
4.5. UMSETZUNG VON <u>17c</u> MIT 1-METHYLBUTADIEN	116
4.5.1. Infrarotspektrum	117
4.5.2. Massenspektrum	118
4.5.3. Kernresonanzspektrum	119
4.5.4. Verschiebungsverhalten von <u>25</u>	120
4.6. DARSTELLUNG DER DIENOPHILE <u>26</u>	122

	Seite
4.6.1. Infrarotspektren	123
4.6.2. Massenspektren	124
4.6.3. Kernresonanzspektroskopie	126
4.7. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT 2,3-DIMETHYLBUTADIEN	128
4.7.1. Darstellung und Trennung	128
4.7.2. Infrarotspektren	129
4.7.3. Massenspektren	130
4.7.4. Kernresonanzspektren	131
4.7.5. Verschiebungsexperimente	134
4.8. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT ACETOXYBUTADIEN	141
4.8.1. Darstellung und Trennung	141
4.8.2. Infrarotspektren	142
4.8.3. Massenspektren	143
4.8.4. Kernresonanzspektren	145
4.8.5. Verschiebungsexperimente	147
5. ZUSAMMENFASSUNG	153
 TABELLEN	 155
LITERATURVERZEICHNIS	211

Experimenteller Teil	Seite
Allgemeine Bemerkungen	175
7,11-Diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3a</u>)	176
Allgemeine Darstellungsvorschrift für die 7,11-Diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraone <u>3b-3f</u>	177
2-Methyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)-undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3bI</u>) und 4-Methyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3bII</u>)	177
2,4-Dimethyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro-(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3c</u>)	178
2,7,11-Triphenyl-4-methyl-2,4-diazaspiro(5,5)-undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3eII</u>) und 2-Methyl-4,7,11-triphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3eI</u>)	179
2,7,11-Triphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3dII</u>) und 4,7,11-Triphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3dI</u>)	180
2,4,7,11-Tetraphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)-undecan-1,3,5,9-tetraon (<u>3f</u>)	182
2-Methyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5-trion (<u>14bI</u>)	183
4-Methyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5-trion (<u>14bII</u>)	184
2,4-Dimethyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5-trion (<u>14c</u>)	186
2,7,11-Triphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro-(5,5)undecan-1,3,5-trion (<u>14dII</u>)	187
4,7,11-Triphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro-(5,5)undecan-1,3,5-trion (<u>14dI</u>)	187
Allgemeine Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung	188
7,12-Diphenyl-2-methyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)-duodecan-1,2,3,5,9-tetraon (<u>15bI</u>)	188
7,12-Diphenyl-4-methyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)-duodecan-1,3,5,9-tetraon (<u>15bII</u>)	189

7,12-Diphenyl-2,4-dimethyl-2,4,10-triazaspiro-(5,6)duodecan-1,3,5,9-tetraon (<u>15c</u>)	190
Allgemeine Darstellungsvorschrift für die Kondensation von Mesoxalsäurediäthylester mit Barbitursäuren	191
1-Methyl-5(diäthoxycarbonyl-methylen)-barbitursäure (<u>17b</u>)	191
1,3-Dimethyl-5(diäthoxycarbonyl-methylen)-barbitursäure (<u>17c</u>)	192
1-Phenyl-5(diäthoxycarbonyl-methylen)-barbitursäure (<u>17d</u>)	193
Allgemeine Vorschrift für die Diels-Alder-Reaktion (Vorschrift I)	193
2,9,10-Trimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>19b</u>)	194
2,4,9,10-Tetramethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>19c</u>)	194
2-Methyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-(5,6)bicyclo(2,2,1 ^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (<u>21bII</u>) und 4-Methyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo(2,2,1 ^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (<u>21bI</u>)	195
2,4-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-(5,6)bicyclo(2,2,1 ^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (<u>21c</u>)	197
2-Phenyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-(5,6)bicyclo(2,2,1 ^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (<u>21dII</u>) und 4-Phenyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo(2,2,1 ^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (<u>21dI</u>)	197
Trans-2-methyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>23bII</u>) und Cis-2-methyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>23bI</u>)	199
2,4-Dimethyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>23c</u>)	201
Trans-2-phenyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>23d</u>)	202
2,4,11-Trimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>25</u>)	203

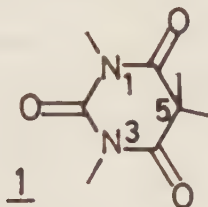
Allgemeine Darstellungsvorschrift für die Kondensation von Barbitursäuren mit Phenylglyoxylsäuremethylester	203
Cis-1-methyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-methylen)barbitursäure (<u>26bII</u>) und Trans-1-methyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-methylen)-barbitursäure (<u>26bI</u>)	204
1,3-Dimethyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-methylen)barbitursäure (<u>26c</u>)	205
Allgemeine Vorschrift für die Diels-Alder-Reaktion (Vorschrift II)	205
Cis-2-methyl-7-äthoxycarbonyl-9,10-dimethyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>29bII</u>) und Trans-4-methyl-7-äthoxycarbonyl-9,10-dimethyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>29bI</u>)	206
2,4,9,10-Tetramethyl-7-äthoxycarbonyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>29c</u>)	208
Cis-7-äthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-dimethyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>30II</u>) und Trans-7-äthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-dimethyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (<u>30I</u>)	209

T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

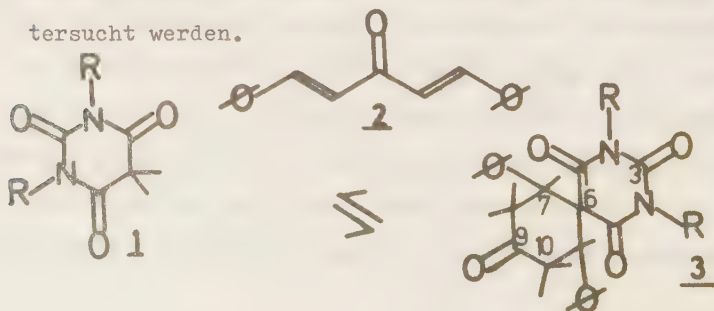
=====

Die Barbitursäure 1 ist aus chemischen und pharmakologischen Gründen ein interessanter Körper. Wenn man vom C5-Atom absieht, liegen alle C-, N- und O-Atome angenähert im sp^2 -Hybridzustand vor.

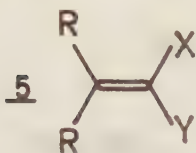


Nach Röntgenstrukturanalysen¹⁾ ist die Barbitursäure in ihren am C5 substituierten Derivaten weitgehend planar. Das Barbituratanion bildet sich sehr leicht ($pK_s = 4,92$).²⁾ Wird das C5-Atom der Barbitursäure durch geeignete Substitution sp^2 -hybridisiert, so gelangt man zu einem planaren Barbituratsystem, dessen Eigenschaften und mögliche Reaktivität einer näheren Untersuchung würdig scheinen. Die cyclische Folge von Amidstrukturen in der Barbitursäure ist bekanntermaßen geeignet, mit verschiedenen Eiweißstrukturen Wechselwirkungen einzugehen. Auf diesem Wege entsteht ihre vielfältige Wirkung: Einfluß auf das Zentrale Nervensystem,³⁾ Enzyminduktion,⁴⁾ Hemmstoff in der Atmungskette,⁵⁾ analgetische Wirkung und Muskelrelaxans durch Hemmung polysynaptischer Reflexe.⁶⁾ Welche der Wirkungen im Vordergrund steht, hängt von den Substituenten ab. Allgemein gilt für die pharmakologische Wirksamkeit

der Barbiturate, daß das C5 substituiert sein muß. Verbindungen mit verzweigt-kettigen Substituenten sind wirksamer und weniger toxisch als nicht verzweigte. Die Einführung polarer Substituenten, Hydroxy-, Keto- und Amino-gruppen vermindert die Wirkung als Sedativum, hat jedoch interessante neue Wirkungen zur Folge.⁷⁾⁸⁾ Methylierung des einen Stickstoffatoms führt zu einer Wirkungssteigerung,³⁾ Methylierung der beiden Stickstoffatome zu erregender Wirkung.⁹⁾ Einfache N-Phenylsubstitution bewirkt ein neues Wirkungsspektrum,⁷⁾ pharmakologische Aktivität wurde auch bei 1,3-diphenylsubstituierten Barbituraten gefunden.^{10) 11)} In den üblicherweise verwendeten Barbituraten sind die Substituenten an C5 nicht miteinander verbunden und somit "frei" beweglich. In den wiederholt untersuchten Spirobarbituraten¹²⁻²²⁾ ist die Barbitursäure Teil eines Ringsystems, das, bedingt durch seine Substituenten, in einer definierten Konformation vorliegen kann. Diese Stoffklasse sollte durch doppelte Michaeladdition²³⁻²⁹⁾ von Barbitursäuren 1 an Pentadien-3-on 2 zugänglich sein. Die Struktur der bei der Umsetzung von 1 mit 2 in protischen und aprotischen Lösungsmitteln unter der katalysierenden Wirkung von Basen entstehenden Produkte sollte untersucht werden.



Schon Alder und Rickert³¹⁾ konnten zeigen, daß Verbindungen des allgemeinen Typs 5 mit verschiedenen Dienen cyclische Addukte bilden.



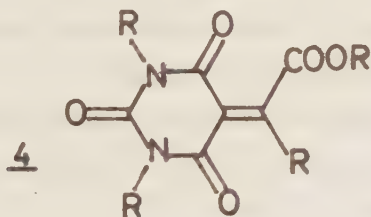
5a X=Y=COOEt

5b X=CN Y=COOEt

5c X=Y=CN

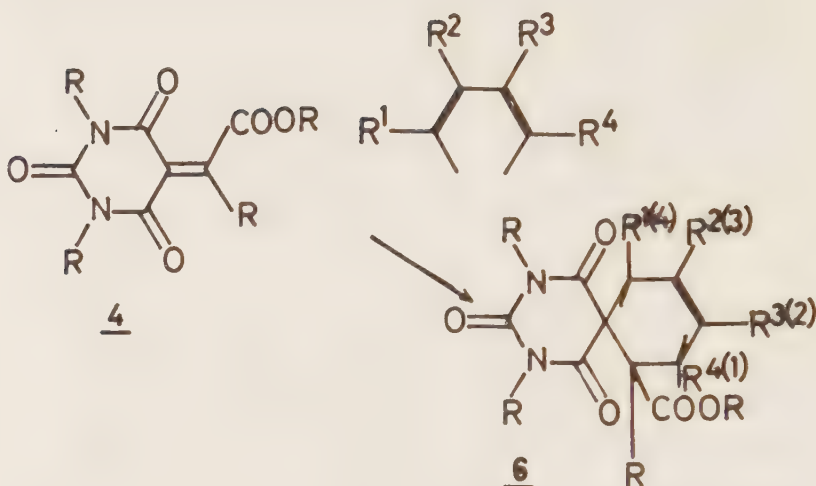
5d X=COOCH₃ Y=COOEt

Das Barbituratsystem 4, in dem C5 Teil einer semicyclischen Doppelbindung ist, deren anderes Ende durch eine Estergruppe aktiviert ist, sollte in einer Diels-Alder-Reaktion mit Dienophilen reagieren, wobei die Produkte dieser Reaktion ebenfalls Spirobarbiturate sein sollten. Durch geeignete Wahl der Dienkomponente sollte eine Vielzahl von Substitutionstypen des Spiransystems zugänglich sein.

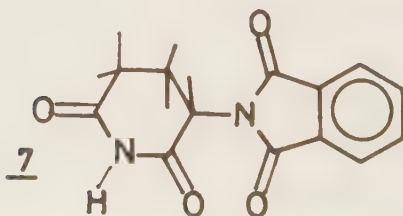


Ein ähnliches Konzept war die Grundlage von Arbeiten von Polanski,³⁰⁾ deren Ergebnisse jedoch erst nach Abschluß dieser Arbeiten bekannt wurden.

Die Stereochemie und die Orientierung der Diels-Alder-Reaktionen der Dienophile 4 mit verschiedenen Dienen sollte untersucht werden.



Die Reaktionsprodukte dieser Umsetzung könnten wegen einer gemeinsamen Teilstruktur mit dem Thalidomid 7, das mit 6 eine halbe Barbituratstruktur und in etwa gleicher Entfernung von diesem Strukturelement zwei Carbonylgruppen gemeinsam hat, von pharmakologischem Interesse sein.



2. DIAZASPIRO(5,5)TETRAONE

=====

2.1 DARSTELLUNG UND TRENNUNG

Die Barbitursäuren 1a-e wurden in methanolischer oder äthanolischer Lösung mit 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on 2 basenkatalysiert umgesetzt. Die anfänglich trübe Suspension wurde bis zur Klärung erwärmt und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Aus dem harzartigen, rötlich-gelben Rückstand lassen sich die Reaktionsprodukte, je nach eingesetzter Barbitursäure verschieden, durch Aufnehmen in Eisessig, Aceton, Methanol, Äthanol und Chloroform kristallin erhalten. Diese Arbeit machte große Schwierigkeiten, da es bei keiner der erprobten Aufarbeitungsmethoden gelang, den lästigen Harzanteil, der die Kristallisation der Reaktionsprodukte stark verzögert und die Ausbeute verringert, mit einer einfachen Methode zu entfernen. Nicht einmal der Versuch, das entstehende Keton durch ein Bisulfitaddukt abzutrennen, brachte in dieser Richtung überzeugende Erfolge. Da nicht nur die Reaktionsprodukte untersucht werden sollten, die leicht auskristallisieren, mußte das ganze Reaktionsgemisch untersucht werden. Nach dem Auskristallisieren der freiwillig ausfallenden Produkte wurde der restliche Harzanteil dünnschichtchromatographisch aufgearbeitet. Es wurde Kieselgel "Merck" für präparative DC auf selbstgestrichenen Platten von 0,7 mm Schichtdicke verwendet; als Fließmittel bewährte sich Benzol/Aceton 80/20. Außerdem wurden eine Reihe anderer Fließmittel eingesetzt,

wobei es in vielen, wie z. B. Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol/Äthylacetat und ähnlichen, leicht gelang, die Reaktionsprodukte 3 vom Harz zu trennen. Bei dieser Methode lag jedoch die Hauptschwierigkeit darin, die bei der Reaktion auftretenden Isomere rein zu erhalten. Zwar gelang deren Trennung, aber nur mit großem Arbeitsaufwand und in geringen Ausbeuten, was sich auch durch den Wechsel der Methoden, nämlich Übergehen zur Trockensäulenchromatographie, und als auch diese Methode nicht befriedigte, präparative Säulenchromatographie mit Fraktions-sammler, nicht ändern ließ. Nach dem Versagen dieser Methoden wurde die klassische Methode zur Isomerentrennung, die fraktionierende Kristallisation, angewandt. Es stellte sich heraus, daß fraktionierende Kristallisation aus Methanol zur Trennung der Isomere führt, jedoch sehr viele Fraktionierungsschritte erfordert. Es zeigte sich, daß ein Wechsel des Lösungsmittels für jede der Verbindungen 3 die Anzahl der Fraktionierungsschritte deutlich verringerte. So ließ sich z. B. 3d nach vielen vergeblichen Versuchen recht einfach aus heißem Benzol in die beiden Isomere trennen. Beim Abkühlen der heißen Lösung fiel zunächst nur ein Isomer aus; bei einiger Übung erkennt man den Zeitpunkt, bei dem dieser Vorgang abgeschlossen ist. Dann wurde der Überstand vorsichtig dekantiert, er enthielt überwiegend das andere Isomer. Die übrigbleibenden Kristalle, die sich meist an der Kolbenwand festsetzten, wurden erneut dieser Prozedur unterworfen. Nach vier Reinigungsschritten die-

ser Art waren sie spektroskopisch rein. Es gelang, durch fraktionierende Kristallisation aus Aceton 3b in zwei Isomere zu trennen. Besonders unerfreulich war die Trennung der Isomere 3e, die nur sehr langsam aus Aceton und dann Methanol gelang. Die Reaktionsprodukte von symmetrisch substituierten Barbitursäuren waren schon nach einmaligem Umkristallisieren schmelzpunktrein und ließen sich auf keine der beschriebenen Weisen in Isomere trennen.

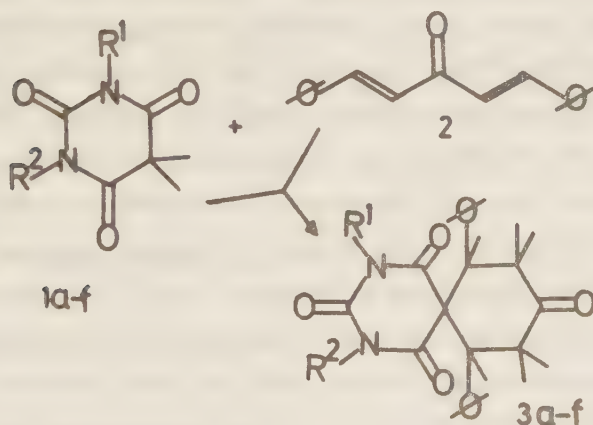


Tabelle 1

Eingesetzte Substanzen und erhaltene Produkte

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Verbindung</u>	<u>Produkt</u>
H	H	1a	3a
H	Methyl	1b	3b Isomer I, II
Methyl	Methyl	1c	3c
H	Phenyl	1d	3d Isomer I, II
Methyl	Phenyl	1e	3e Isomer I, II
Phenyl	Phenyl	1f	3f

Bei 3b, 3d und 3e wurde festgestellt, daß die beiden entstandenen und getrennten Isomere sich basenkatalysiert ineinander umwandeln. Auf diesen Effekt wird später noch genauer eingegangen (vgl. S. 26)

Um nach anderen möglichen Reaktionsprodukten zu suchen, wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Zuerst wurde die Reaktionszeit verringert. Es wurde nur so kurze Zeit erhitzt, daß sich die Barbitursäure noch nicht einmal vollständig gelöst hatte. Die anschließende Aufarbeitung zeigte, daß die Reaktionsprodukte ihre Eigenschaften nicht geändert hatten, auch rascher Abbruch der Reaktion durch Abkühlen mit Trockeneis oder durch Säurezugabe brachte kein anderes Ergebnis. Übergang von protischen zu aprotischen Lösungsmitteln und Wechsel der katalysierenden Base im System Benzol/Triton B verringerte zwar die Ausbeuten drastisch, hatte aber keinen Einfluß auf die entstehenden Reaktionsprodukte. Auch die Wirkung der katalysierenden Base wurde untersucht, es stellte sich heraus, daß die Reaktion auch ohne Basenzusatz abläuft. Leider hat der Verzicht auf die Base keinen Einfluß auf die entstehenden Mengen von Harz.

Wird unter den gleichen Reaktionsbedingungen die unsymmetrische CH-azide Verbindung Cyanessigester eingesetzt,²⁵⁾ kommt man kinetisch kontrolliert zu den axial-äquatorial-, thermodynamisch kontrolliert zu den diäquatorial substituierten Produkten. Da bei diesen Umsetzungen symmetrisch und unsymmetrisch substituierte Barbitursäuren umgesetzt wurden, sollte man zwei Produkte für die erstgenannte und

drei für die letzteren erwarten. Es fanden sich jedoch nur eines oder zwei, immer eines weniger als erwartet. Um das fehlende Produkt zu suchen, wurden die Mutterlaugen chromatographisch untersucht. Dazu wurde eine chromatographische Methode entwickelt, die es ermöglicht, Zonen, die bei der dünnenschichtchromatographischen Untersuchung von Reaktionsansätzen entstehen, direkt ohne vorheriges Eluieren auf eine neue DC-Platte aufzutragen und in einem anderen Lösungsmittel zu chromatographieren. Dieses Verfahren wird auf Seite 185 genauer beschrieben. Die Suche verlief jedoch ergebnislos.

2.2. STRUKTURAUFKLÄRUNG

2.2.1. Infrarotspektren

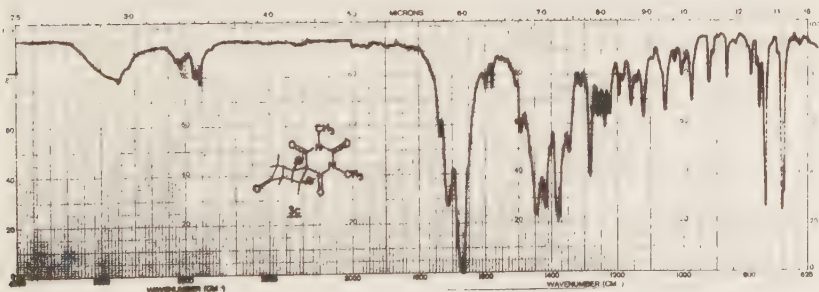


Abb. 1: IR-Spektrum der Verbindung 3c (KBr-Preßling)

Die Infrarotspektren von Barbitursäuren wurden in einer Reihe von Arbeiten untersucht,³²⁻³⁶⁾ die Zuordnung der Carbonylbanden zu den CO-Gruppen der Barbitursäuren ist möglich. Nach den Arbeiten von H. Roepke und W. Neudert³⁷⁾ sind Festkörper-Infrarotspektren durchaus zur Strukturuntersuchung von Isomeren geeignet, da mögliche Unterschiede im Kristallgitter gerade bei dieser Methode sichtbar werden. Wie die Arbeiten von M. Kuhnert-Brandstätter und F. Bachleitner-Hoffmann³⁸⁾ zeigen, neigen Barbitursäuren häufig zur Ausbildung von verschiedenen Modifikationen. Es wird von teilweise starken Verschiebungen einzelner Banden, in einigen Fällen sogar von deren völligem Verschwinden berichtet. Bei 3a-f wurde die Beobachtung gemacht, daß beim Kristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedliche Schmelzpunkte gemessen wurden. So entstand die Vermutung, daß auch diese Verbindungen Polymorphie zeigen. In einigen untersuchten Fällen ergaben sich trotz unterschiedlicher Schmelzpunkte der untersuchten Isomeren praktisch deckungsgleiche Festkörper-IR-Spektren. Möglicherweise kommt es beim Herstellen des KBr-Preßlings zu einer polymorphen Umwandlung, so daß das Spektrum der unter diesen Bedingungen stabilsten Modifikation beobachtet wird. Um abzuschätzen, in welchem Bereich die Unterschiede zwischen den bei der Festkörper-Methode (KBr-Preßling) erhaltenen Spektren und den in Chloroformlösung aufgenommenen liegen, wurden exemplarisch einige Verbindungen nach beiden Methoden vermessen. Wie gering die dabei erhaltenen Unterschiede sind, geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2

Ausgewählte IR-Banden (cm^{-1}) der Isomeren 3bI und 3bII als KBr-Preßling (A) und in CHCl_3 -Lösung (B)

	3bI (A)	3bI (B)	3bII (A)	3bII (B)
NH	3210, 3120	3380, 3220	3220, 3110	3380, 3220
C=O	1755, 1725	1760, 1725	1750, 1725	1755, 1725
	1710, 1690	1715, 1690	1715, 1680	1720, 1680
Aromaten	1610, 1590	1610, 1590	1610, 1590	1610, 1590
	1500	1500	1500	1500
	780-760	unscharf	780-760	unscharf
	710-690	700	710-690	700
Barbitursäure	1455, 1405	1450, 1405	1455, 1405	1450, 1405
	1380, 1370	1385, 1365	1380, 1370	1385, 1365
	1340	1335	1345	1335
Fingerprint	1140, 1130	1135	1138	1145, 1135
	1065	1065	1065	1070
			1050, 1035	1045, 1035
	1010, 1000	1010	1015, 1005	1015, 1005
	950, 940	940	940	935
	925, 930	925	930, 925	925, 913
	760, 770	730-800	760, 770	730-800
	780, 800	unscharf	775, 780	unscharf
	710, 705	700	705	700

Es soll noch einmal darauf hingewiesen werden, daß gerade das charakteristische Gesamtbild des Spektrums sowohl in Lösung wie auch im Preßling weitgehend übereinstimmt. Die NH-Banden um 3200 cm^{-1} sind stark konzentrationsabhängig, und im Bereich von 1300 bis 1160 cm^{-1} ist wegen der verschiedenen Aufspaltungsmuster und unterschiedlichen Intensitäten eine exakte Zuordnung der Ban-

den nicht möglich. Für die vier verschiedenen Carbonylgruppen sind auch, je nach Isomer mehr oder weniger deutlich, bis zu vier Banden im Bereich von 1680 bis 1760 cm^{-1} auszumachen. Das charakteristische Muster dieser Banden ist neben dem NH- und Fingerprintbereich für die einzelnen Spirane 3a-f und ihre Isomere so typisch, daß schon daran der Substitutionstyp erkennbar ist. Die Absorption bei 1715 cm^{-1} kann eindeutig der Carbonylgruppe am C9 zugeordnet werden, da sowohl Dioxolanderivate,³⁹⁾ Oxime als auch Kondensationsprodukte von 3 mit Malondinitril³⁹⁾ diese Bande nicht mehr zeigen. Die Bande um 1760 cm^{-1} kann nach Finchas³⁴⁾ der Streckschwingung der Carbonylgruppe in Stellung 3 zugeordnet werden, während im Bereich um 1700 cm^{-1} die Absorption der beiden Carbonylgruppen in Stellung 1 und 5 zu erwarten ist.^{33) 34)} Diese Banden werden im Spiransystem 3 jedoch um 1680 bis 1690 cm^{-1} gefunden, eine der Banden verschiebt sich zu höheren Wellenzahlen, wenn das Molekül eine freie NH-Gruppe besitzt. Die Beobachtung, daß Carbonylgruppen in der Nachbarschaft des Spiro-C-Atoms bei tieferen Wellenzahlen erscheinen, wird auch in den Arbeiten von De Jongh^{40) 41)} gemacht.

Der Bereich von 1460 bis 1200 cm^{-1} ist von fünf kräftigen Banden, die der Barbituratstruktur zuzuordnen sind, gekennzeichnet. Daneben treten noch einige weniger intensive Banden auf. Pinchas³⁴⁾ ordnet die IR-Absorption bei 1322 und 1389 cm^{-1} einer Streckschwingung der =C-N-Bindungen, die einen beträchtlichen C=N-Bindungscharakter besitzen, zu. Diese Banden finden sich in den Verbindungen 3a-f

mehr oder weniger stark ausgeprägt im Bereich um 1400 und 1340 cm^{-1} . Für die Phenylreste am Cyclohexanonteil sind die sehr ausgeprägten Aromatenbanden starke Signale um 710 bis 690 und 780 bis 760 cm^{-1} , die mittelstarke Bande bei 1500 cm^{-1} sowie die schwachen Banden bei 1610 und 1590 cm^{-1} charakteristisch. Bei 3a, 3b und 3d, in denen ein oder beide Stickstoffatome N2 und N4 unsubstituiert sind, treten im Bereich von 3220 bis 3180 und 3120 bis 3080 cm^{-1} die NH-Valenzschwingungen in den KBr-Spektren breit auf, während die Bande in Lösung bei 3380 cm^{-1} scharf und die um 3220 cm^{-1} breit erscheint. Bei hoher Konzentration ist letztere intensiver als die erste, während sie bei größerer Verdünnung nur angedeutet ist. Die angeführten IR-Daten bestätigen die postulierte Spiranstruktur 3. Aufgrund der IR-Spektren ergeben sich jedoch keine ausreichenden Anhaltspunkte zur Strukturzuordnung der einzelnen Isomere.

2.2.2. Massenspektren

Alle Verbindungen zeigen ein intensives Molekülion. Die aromatischen Substituenten prägen den Lauf des Zerfalls durch die Stabilisierung der einzelnen Zerfallsprodukte, so daß häufig die beiden Produkte eines Zerfalls beobachtet werden können. Beginnend vom Molekülion wird zunächst die uncharakteristische Wasser- und CO-Abspaltung beobachtet, dann folgt die Reihe der Aromaten und aromatisch stabilisierten Abgangsgruppen mit $M - 77$ bzw. $M - 78$ (Phenyl), $M - 91$ (Tropylium) und $M - 104$ (Styryl). Charakteristisch ist der Zerfall des Cyclohexanonrings in die Bruchstücke 131 und die jeweilige an $C5-sp_2$ -hybridisierte Barbitursäure A (siehe Zerfallschema Abb. 2 S.16), die Retro-Diels-Alder-Reaktion, die das Bruchstück 146 und die jeweilige Benzylidenbarbitursäure B liefert, sowie die Retro-Michael-Reaktion, der Zerfall in die beiden Ausgangssubstanzen 1 und 2. Die beiden Fragmente A und B, die noch die Barbituratstruktur besitzen, zerfallen in charakteristischer Weise^{42) 43) 44)} unter Abspaltung von Isocyanaten weiter, es bilden sich die Bruchstücke C und D. Dieser Zerfall scheint nicht so sehr vom Substituenten am Stickstoff abzuhängen als vielmehr von dem Zustand des Barbituratbruchstücks. So läßt sich am besten der Zerfall der Benzylidenbarbitursäurederivate B beobachten, während der Zerfall des Bruchstücks A wesentlich schwächer zu erkennen ist. Eine Fragmentierung des Barbituratanteils, ausgehend von M^+ , scheint nicht stattzufinden, denn selbst in der

größten Verstärkung konnte in keinem Fall ein Bruchstück M - Isocyanat gefunden werden (vgl. dazu die Untersuchungen von W. Arnold und H. F. Grützmacher⁴³⁾ und R. T. Coutts und R. A. Locock⁴⁴⁾). Es wurde die Fragmentierung aller Verbindungen 3 analysiert; da sie in ihrem Barbituratanteil unterschiedlich sind, sind die Massenzahlen der Bruchstücke mit der intakten Barbituratstruktur abhängig vom Substitutionstyp charakteristisch höher oder niedriger, während die Fragmente der übrigen Molekülstrukturen die gleichen Bruchmassen liefern. Die Fragmentierung der Barbituratstruktur konnte auf diesem Wege sehr detailliert verfolgt werden. Da von allen Isomerenpaaren nahezu identische Spektren aufgezeichnet wurden, ist eine Unterscheidung der einzelnen Isomeren auf diesem Wege nicht möglich. Die diskutierten Zerfallswege und Fragmente stehen in deutlicher Übereinstimmung mit der Spiranstruktur 3.

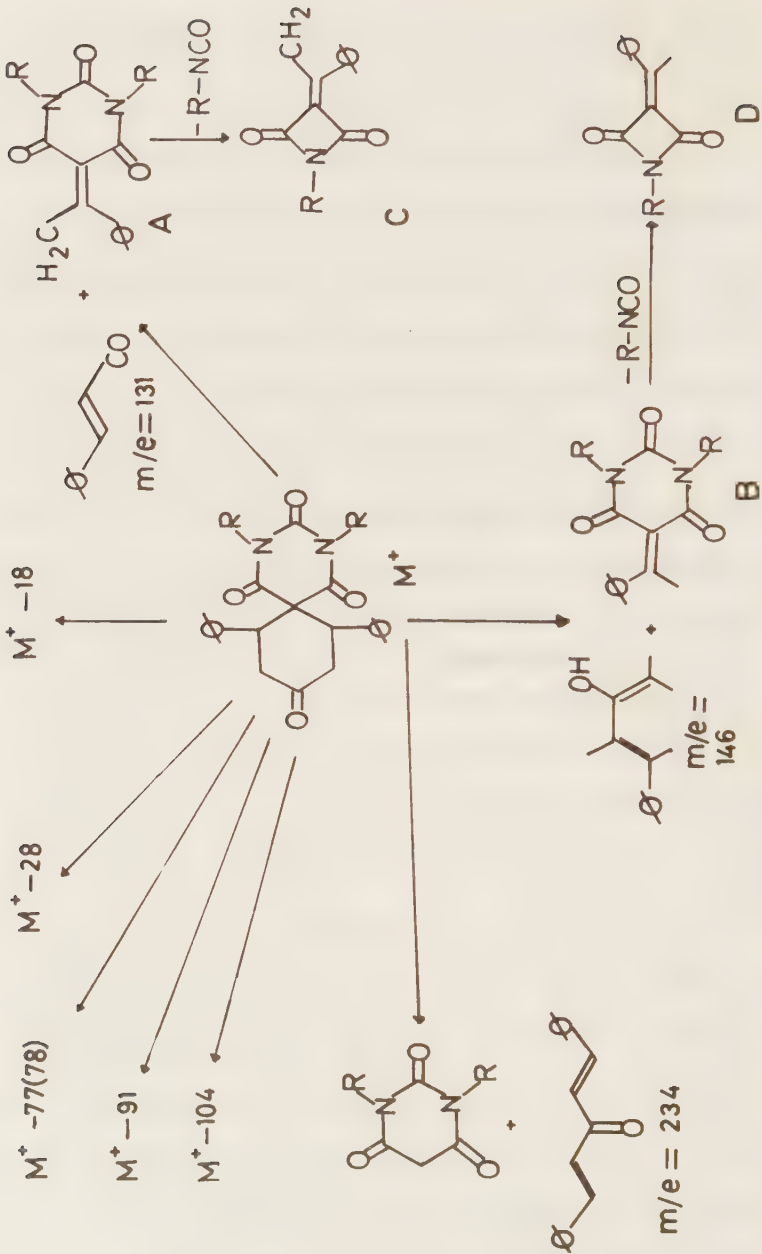
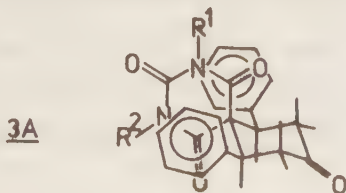
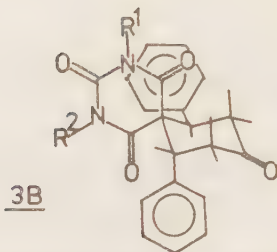


Abb. 2: Allgemeines Zerfallschema von 2

2.2.3. Kernresonanzspektren

Die Ermittlung der Konfiguration und Konformation von 3 sollte mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren möglich sein. Die Spektroskopie dieser Verbindungsklasse wird durch die sich gegenseitig durchdringenden Anisotropieeffekte der Carboxylgruppen und Phenylsubstituenten kompliziert. Besonders wichtig ist die Beantwortung der Frage, welche Konfiguration an C7 und C11 vorliegt. Deshalb wurde die folgende Symmetriebetrachtung vorgenommen. Liegt der Cyclohexanonanteil in einer Sesselform vor, so können die Phenylgruppen an C7 und C11 entweder cis-ständig, d. h. diäquatorial, oder trans-ständig, d. h. axial-äquatorial, angeordnet sein. Im Falle der diäquatorialen Orientierung der Phenylreste hat das Molekül eine in der Barbituratebene liegende Spiegelebene, weitere Symmetrieelemente sind nicht vorhanden, so daß dieser Körper der Punktgruppe C_S angehört. Sind die Substituenten an der Barbitursäure R^1 und R^2 verschieden, ändert sich an der Zuordnung zu der Punktgruppe C_S nichts, da beide in der Spiegelebene liegen (3A in der folgenden Abbildung). Man sollte aber Stereoisomere bezüglich der Stellung zum Cyclohexanonssystem, das in seiner Ober- und Unterseite verschieden ist, erwarten, je nachdem ob der Substituent R^1 auf der Seite der Protonen an C7 und C11 oder der Phenylreste steht.





Liegt die axial-äquatoriale Orientierung der Phenylgruppen an C7 und C11 vor, besitzt das Molekül eine C_2 -Achse und gehört damit zur Punktgruppe C_2 . Aus thermodynamischen Gründen wird erwartet, daß, anders als 3B in der Abbildung dargestellt ist, nicht einer der Aromaten tatsächlich axial steht,⁴⁵⁾ vielmehr wird eine Konformation erwartet, in der beide Substituenten den Cyclohexanonring so deformieren, daß beide eine quasi äquatoriale Stellung einnehmen, was zu einer Twistform führt. Sind R^1 und R^2 gleich, wird ein Enantiomerenpaar erwartet. Daran ändert sich nichts, wenn R^1 und R^2 verschieden sind. Auf den ersten Blick ist es überraschend, daß man nicht in Analogie zur diäquatorialen Struktur ebenfalls zu Diastereomeren gelangt. Die folgende Projektionsdarstellung der Twistform in Abb. 3 soll dies veranschaulichen, bei der die C_2 -Achse durch die Atome 3, 6 und 9 senkrecht zur Bildebene in Blickrichtung verläuft. Der Barbituratanteil ist durch die beiden Stickstoffatome mit Substituenten dargestellt. Man erkennt, daß die beiden Isomeren α und β einerseits und ihre Spiegelbilder α' und β' andererseits identisch sind, denn sie können durch Drehung um die C_2 -Achse miteinander zur Deckung gebracht werden. Auch wenn R^1 und R^2 ungleich sind, kann nur ein Enantiomerenpaar erwartet

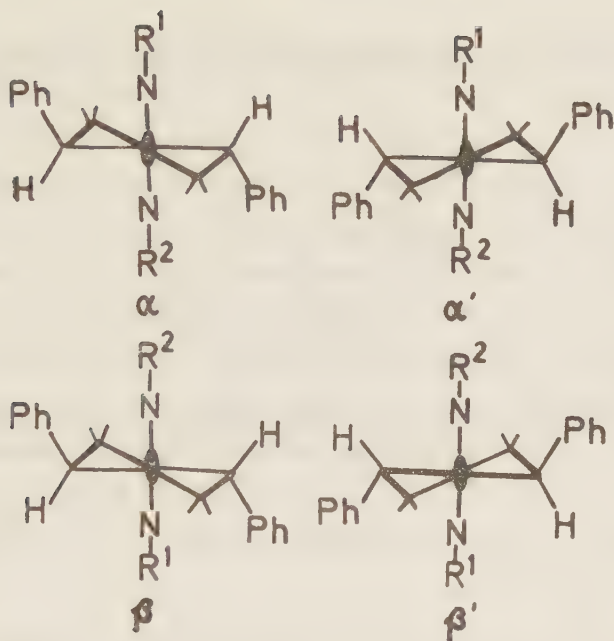


Abb. 3: Projektionsdarstellung von 3B (siehe Text)

werden. Aus dem Obengesagten ergibt sich, daß das Auftreten von Diastereomeren einen Hinweis auf die Orientierung in C7 und C11 gibt.

Die Kernresonanzspektren der Verbindungen 3a-f sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Um die Lage und Zuordnung der Signale zu sichern, wurde ein Deuterierungsexperiment vorgenommen (siehe S. 26). Es zeigte sich, daß die Protonen a im Gegensatz zu b und c nicht durch Deuterium ausgetauscht werden, sie werden deshalb an C7 und C11 stehend angenommen. Die Signalgruppe c zeigt eine Kopplung von etwa 1,5 Hz und wird deshalb den äquatorialen Protonen H8 und H10 zugeordnet. Demnach muß die Signalgruppe b von den axialen Protonen H8 und H10 verursacht werden.

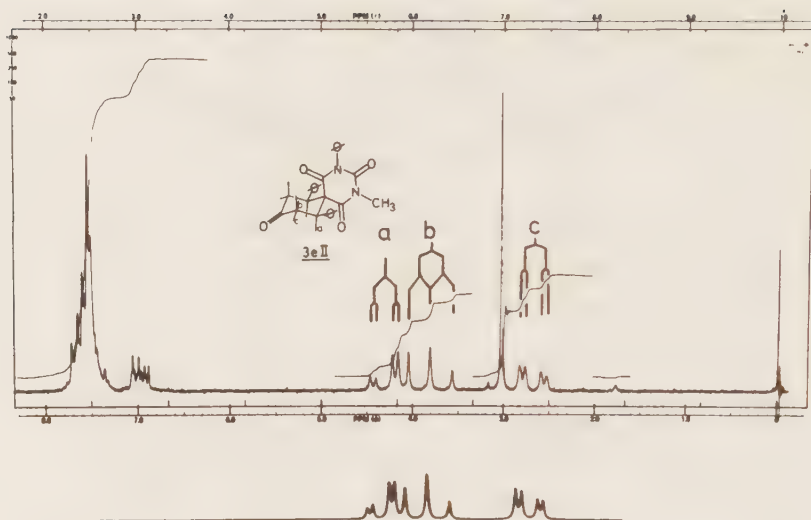


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von **3eII** (CDCl_3), darunter das mit LAOCOON III⁴⁶⁾ berechnete ABX-System

Wie Tabelle 3 zeigt, unterscheiden sich die einzelnen Signale in der Lage ihrer Resonanzfrequenzen, die sich als lösungsmittelabhängig erweist. Die Signale a, b und c bilden ein ABX-System. Der A-Teil erscheint als Doppel-
duplett bei ca. 4,2 ppm, die abgelesenen Kopplungskonstanten sind $J_{ac} = 3,5 \text{ Hz}$ und $J_{ab} = 14,5 \text{ Hz}$, der B-Teil bildet ein Triplet bei ca. 3,8 ppm mit der abgelesenen Kopplungskonstanten $J_{bc} = 14,5 \text{ Hz}$. Die Signalgruppe c bildet den X-Teil bei ca. 2,7 ppm und zeigt neben der J_{bc} - und J_{ac} -Kopplung die erwähnte Kopplung von 1,5 Hz. Zur Überprüfung dieser Zuordnung wurde das Spektrum von **3eII** mit dem Programm LAOCOON III berechnet.⁴⁶⁾ Es wurden die folgenden

Werte gefunden (die dem Spektrum entnommenen Werte sind in Klammern beigelegt):

$J_{ab} = 14,6$ (14,5) Hz; $J_{ac} = 2,9$ (3,5) Hz; $J_{bc} = 15,0$ (14,5) Hz.

Auch die berechneten Resonanzfrequenzen a 4,29 ppm,

b 3,83 ppm und c 2,71 ppm stehen in sehr guter Überein-

stimmung mit den experimentell gefundenen Werten. In Abb. 4

sind das vom Rechenprogramm LAOCOON III berechnete und auf-

gezeichnete Spektrum des ABX-Systems und das experimentelle

Spektrum einander gegenübergestellt. Die Auswertung der be-

rechneten Kopplungskonstanten läßt Aussagen über die Stellung

der Protonen des Cyclohexansystems zu. Die vicinale Kopp-

lungskonstante $J_{ab} = 14,6$ Hz läßt auf einen Diederwinkel

von ca. $170-190^\circ$ zwischen den beiden axialen Protonenpaa-

ren a an C7 (C11) und b an C8 (C10) schließen.⁴⁷⁻⁵²⁾

Nach Modellbetrachtungen wird ein Diederwinkel von 175°

erwartet.

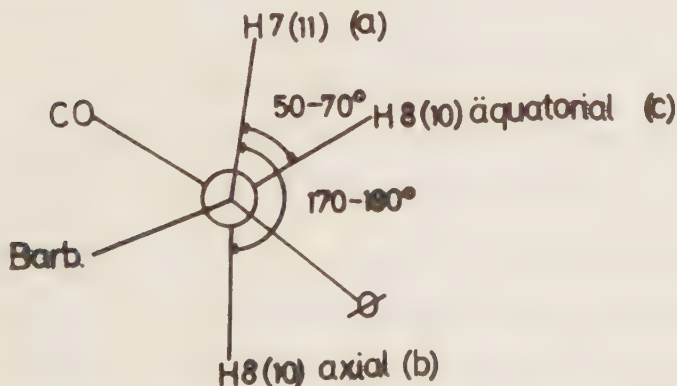


Abb. 5: Newman-Projektion von C7 (C11) und C8 (C10) von 3 mit den aus den Kopplungskonstanten nach Karplus⁵³⁾ ermittelten Werten

Tabelle 3 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen 3 (δ -Werte (ppm) gegen TMS)

	(a) 7-H-11-H	(b) 8-H-10-H axial	(c) 8 10-H äquatorial	(N-2)-H ^a	(N-4)-H ^a	Aromaten-H ^a	Lösungsmittel
3a	4,28 4,33 4,51 4,56	3,76 4,00 4,24	2,62 2,67 2,85 2,90	8,73	(s;2)	7,22 (m;6), 7,53 (m;4)	Pyridin-D5
3bI	4,14 4,17 4,36 4,42	3,56 3,80 4,04	2,46 2,68 2,70 2,75	2,87 (s;3)	b)	7,53 (m;11)	Aceton-D6
3bII	4,09 4,15 4,33 4,39	3,54 3,78 4,02	2,45 2,52 2,68 2,74	b)	3,10 (s;3)	7,52 (m;11)	"
3c	3,93 3,99 4,17 4,23	3,47 3,70 3,93	2,45 2,50 2,68 2,73	2,85 (s;3)	3,02 (s;3)	7,22 (m;10)	CDCl ₃
3dI	4,06 4,14 4,30 4,37	3,48 3,73 3,96	2,49 2,54 2,72 2,78	8,89 ^c (s;1)	6,93 (m;2)	7,45 (m;13)	"
3dII	3,98 4,03 4,23 4,28	3,53 3,76 3,98	2,49 2,54 2,73 2,78	6,49 (m;2)	8,41 ^c (s;1)	7,36 (m;13)	"
3eI	4,18 4,23 4,42 4,48	3,74 3,82 4,06	2,54 2,60 2,79 2,84	3,04 (s;3)	6,99 (m;2)	7,55 (m;13)	"
3eII	4,10 4,16 4,35 4,40	3,63 3,88 4,11	2,60 2,65 2,82 2,86	6,70 (m;2)	3,18 (s;3)	7,54 (m;13)	"
3f	4,19 4,25 4,43 4,49	3,61 3,85 4,09	2,58 2,63 2,81 2,87	6,84 (m;2)	7,10 (m;2)	7,64 (m;16)	"

a) Multiplizität und Protonenzahl in Klammern.

b) vom Multipllett der Aromaten-H überdeckt.

c) Lage konzentrationsabhängig.

Die vicinale Kopplungskonstante von $J_{ac} = 2,9$ Hz zwischen den axialen Protonen a an C7 (C11) und den äquatorialen c an C8 (C10) deuten auf einen Diederwinkel von $50-70^\circ$ zwischen den genannten Protonen hin. Modellbetrachtungen lassen einen Winkel von ca. 60° erwarten.

Die geminale Kopplungskonstante $J_{ab} = -15$ Hz nach Günther⁵³⁾ mit einem geschätzten π -Beitrag von -3 Hz läßt Rückschlüsse auf die Stellung der Protonen zum benachbarten π -Orbital zu. Das axiale Proton b an H8(H10) bildet mit dem π -Orbital einen sehr kleinen Diederwinkel, während das äquatoriale c an H8 (H10) mit diesem einen Diederwinkel von ca. 60° bildet.

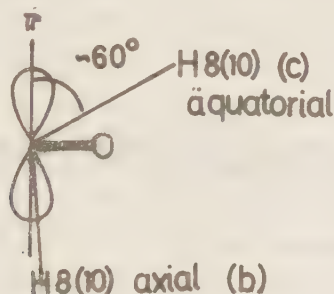


Abb. 6: Stellung der Protonen b und c an C8 (C10) zum π -Orbital der benachbarten CO-Gruppe

Die Auswertung der Kopplungskonstanten führt zu dem Ergebnis, daß das Cyclohexanonssystem eine abgeflachte, leicht gespannte Sesselkonformation⁵⁵⁾ einnehmen sollte, wobei die beiden Phenylgruppen an C7 und C11 äquatorial orientiert sind. Die Substituenten an N2 und N4 gehen bei verschiedenem Feld in Resonanz. Offensichtlich werden sie durch die

beiden äquatorialen Phenylreste, deren Drehbarkeit durch die benachbarte Barbituratstruktur eingeschränkt ist, verschieden stark abgeschirmt.⁵⁶⁾ Besonders deutlich ist dieser Effekt in 3f, in der die beiden ortho-Protonen der beiden N-Phenylgruppen deutlich verschieden stark zu höherem Feld verschoben sind.

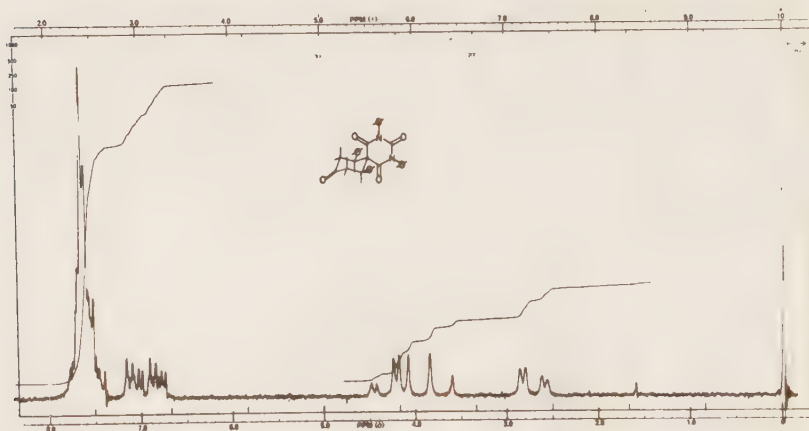


Abb. 7: ¹H-NMR-Spektrum von 3f

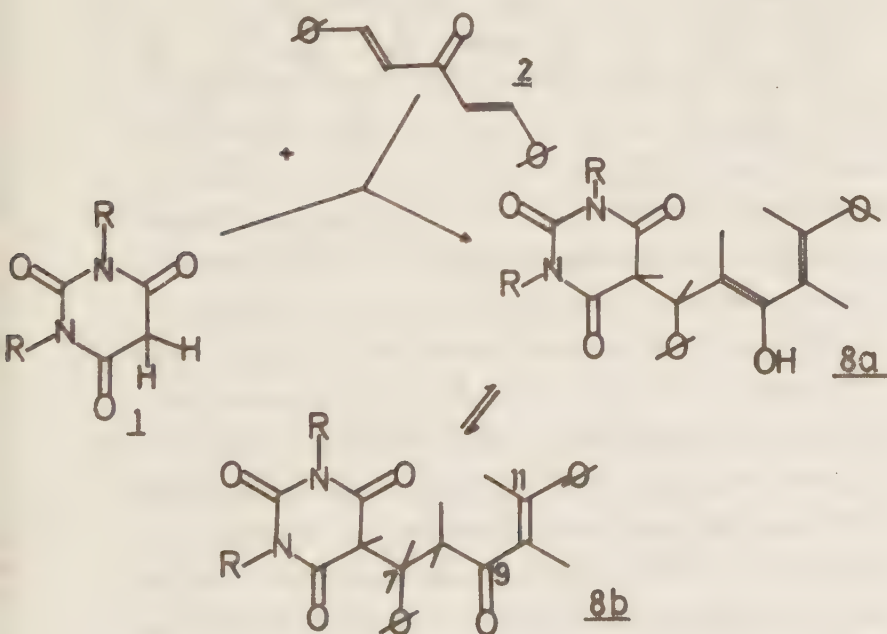
Die gleiche Erscheinung wird auch für die Verbindungen 3dI und 3dII sowie 3eI und 3eII beobachtet. 3e weist neben der N-Phenylgruppe noch eine Methylgruppe als Barbituratsubstituent auf. In 3eI werden die ortho-Phenylprotonen stärker abgeschirmt als in 3eII, während umgekehrt in 3eI die N-Methylgruppe entschirmt ist, die in 3eII stärker abgeschirmt erscheint. Dieselbe Erscheinung bezüglich der Methylsubstituenten wird in 3bI und 3bII sowie

3c beobachtet. Verallgemeinert zeigt sich, daß immer der eine Barbituratsubstituent bei höherem und der andere bei tieferem Feld in Resonanz geht, wobei beide bei höherem Feld erscheinen als nach der Literatur⁵⁷⁾ zu erwarten ist. Verbindung 3a bildet nur scheinbar eine Ausnahme, da die beiden NH-Protonen hier ein Singulett bilden, was jedoch auf den nivellierenden Effekt des Pyridins gegenüber den aziden Protonen zurückzuführen ist. Die hier beobachtbare Abschirmung der meta- und para-Phenylprotonen wird auf den ASIS-Effekt des Pyridins zurückgeführt.^{58) 59)} Die verschieden starke Wirkung auf Methyl- und ortho-Phenylprotonen der Substituenten an N2 und N4 erklärt sich aus dem unterschiedlichen Abstand zum Phenylrest. Die Wirkung des Anisotropieeffektes nimmt bekanntlich unter anderem mit der 3. Potenz des Abstandes ab, sie ist außerdem noch winkelabhängig.⁶⁰⁾ Leider ist es nicht möglich, durch theoretische Betrachtungen eine Vorzugsstellung der axialen Phenylsubstituenten abzuleiten, da wegen der komplizierten Stereochemie zwei Vorzugskonformationen denkbar erscheinen, zwischen denen die Entscheidung aufgrund thermodynamischer Überlegungen schwierig ist. Eine exakte Zuordnung der Isomere ist auf diesem Wege nicht möglich.

2.2.4. Isomerisierung und Reaktionsmechanismus

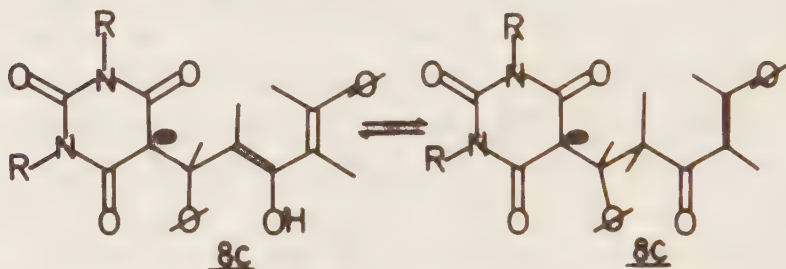
Bei der Synthese fielen 3b, 3d und 3e als Isomerengemische im Verhältnis 1:1 an. Es ließ sich beobachten, daß die getrennten Isomere in Gegenwart von Natriumalkoholat sehr leicht wieder zum 1:1 Gemisch isomerisierten. Diese Reaktion wurde kernresonanzspektroskopisch untersucht. Die reinen Isomere 3bI bzw. 3bII wurden in Deuteromethanol gelöst und mit einer frischen Lösung von Natrium in Deuteromethanol versetzt. Nach einer Minute Kochzeit wurde ein Spektrum aufgenommen und es zeigte sich, daß nur noch ca. 15 % Überschuß des Ausgangsisomers vorhanden waren. Nach fünfminütigem Kochen lagen die Isomere in dem angenäherten 1:1 Verhältnis vor, daß auch bei der Synthese anfällt. Bei Raumtemperatur verläuft die Isomerisierung ebenfalls, jedoch entsprechend langsamer. Die Protonen b und c an C8 und C10 werden unter diesen Bedingungen vollständig ausgetauscht, während die Protonen a an C7 und C11 von diesem Vorgang nicht beeinflusst wurden. Durch Wegfall der Kopplung mit den Protonen b und c erschienen sie dann als Singulett, und zwar für die beiden Isomere bei unterschiedlichem Feld. Da die Isomerisierung im Gegensatz zur Synthese nur unter der katalysierenden Wirkung einer Base ablief und da Oxime und Dioxolane³⁹⁾ von 3 unter vergleichbaren Bedingungen keine Isomerisierung zeigten, wird angenommen, daß der erste Schritt der Isomerisierung in der basisch katalysierten Enolisierung und Abspaltung eines der Protonen an C8 oder C10 zu sehen ist.⁶¹⁾ Offensichtlich

verläuft die Umsetzung von Barbitursäuren 1 mit Dibenzalacetone 2 nach einem ionischen Mechanismus.⁶²⁾ Wegen der beachtlichen Azidität der Barbitursäure ist auch ohne Basenzusatz schon eine ausreichende Konzentration an Barbiturat anionen vorhanden (pK_s Barbitursäure: 4,92)²⁾ die dann das β -C-Atom des Pentadienons 2 vinylog angreifen können. Es bildet sich zunächst das Enol 8a, das mit dem Keton 8b im tautomeren Gleichgewicht steht.



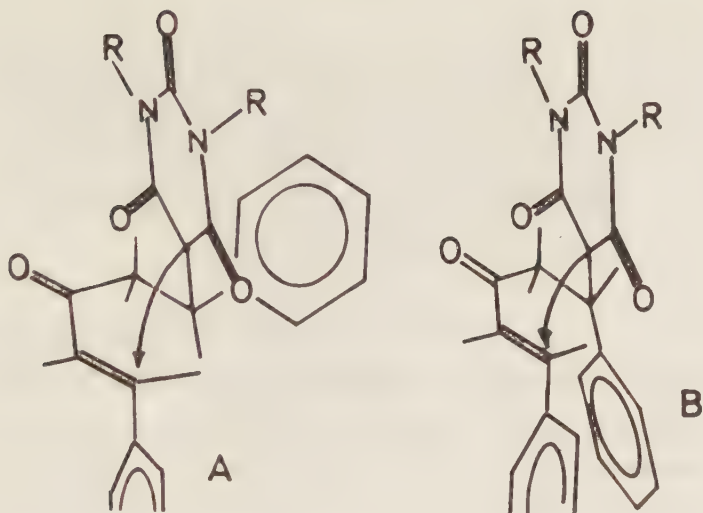
Das Analogon der offenkettigen Form 8 von Malonestern und einigen anderen CH-aziden Verbindungen mit 2 wurde wiederholt unter vergleichbaren Bedingungen^{26) 63)} gefunden,

konnte jedoch bei dieser Reaktion nicht isoliert werden. Durch Abspaltung eines Protons entsteht aus 8 das α , β -ungesättigte Keton 8c. Das gleiche Anion entsteht nach der basisch katalysierten Enolisierung von 3 und Abspaltung eines Protons an C8 oder C10, der die Öffnung der Bindung C6-C7 bzw. C6-C11 beim Isomerisierungsexperiment folgt. Das Barbituratanion 8c ist mesomeriestabilisiert und um die Bindung C6-C7 frei drehbar.



Bei der Rückreaktion ist die Stellung der Substituenten an den Stickstoffatomen N2 und N4 annähernd gleichgültig, daraus resultiert die beobachtete Isomerisierung.

Die Stereoselektivität der Bildung der 7,11 - cis - Verbindungen 3 läßt sich aus der räumlichen Struktur des postulierten Zwischenproduktes 8 erklären. Bei der Spiranbildung, die durch intramolekularen nucleophilen Angriff erfolgt, sind zwei Übergangszustände zu diskutieren, die sich durch die Stellung des Phenylrestes an C7 gegenüber dem α , β -ungesättigten Teil des Moleküls unterscheiden. Die Phenylgruppe kann einmal so angeordnet sein, daß sie bei Annäherung von C6 an C11 nach innen gerichtet ist (B in der folgenden Abbildung), woraus die trans-Anordnung im Endprodukt resultiert.



Die dabei auftretende Behinderung zwischen Phenylrest und Barbitursäure sowie H11 läßt jedoch den alternativen Übergangszustand, in dem die Phenylgruppe an C7 vom Reaktionszentrum abgewandt ist, wesentlich günstiger erscheinen. Wegen der verhältnismäßig geringen Wechselwirkung zwischen H7 und H11 im Übergangszustand sollte die daraus resultierende diäquatoriale Orientierung (A) wesentlich günstiger sein.

Durch das Isomerisierungsexperiment in Deuteromethanol läßt sich ein möglicher Mechanismus ausschließen, der durch basenkatalysierte Abspaltung eines Protons an C7 bzw. C11 erfolgen könnte. Auf diesem Wege müßte übrigens eine nennenswerte Konzentration an axial-äquatorial phenylsubstituiertem 2 entstehen. Wie schon beschrieben, konnte trotz gewissenhafter Suche die Bildung dieses Produkts nicht nachgewiesen werden.

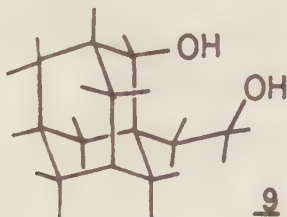
2.2.5. ^1H -NMR-Untersuchungen an den N2,N4-einfach und
doppelt methylsubstituierten 7,11-Diphenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraonen
3bI, 3bII und 3c mit Hilfe der Tris(dipivaloyl-
methanato)europium(III)komplexe

Um die Substitution der N2- und N4-Positionen des Spirobarbituratsystems 3 zu ermitteln, wurden die jeweils reinen Isomere 3bI und 3bII sowie 3c in Deuterochloroform mit allmählich steigenden Konzentrationen von Tris(dipivaloylmethanato)europium(III), im folgenden "Europiumpivalat" genannt, versetzt und die Verschiebung der Resonanzen protonenresonanzspektrometrisch verfolgt.⁶⁴⁻⁷⁸⁾

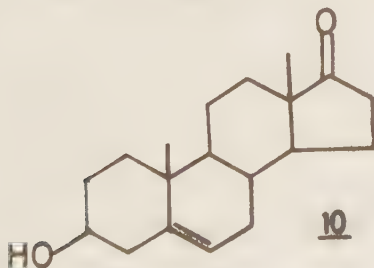
Die eine Keto- und die drei Amidfunktionen von 3 sind als mögliche Koordinationsstellen eines Europiumkomplexes geeignet. Die Schwierigkeit dieses Experiments liegt darin festzustellen, welche dieser Gruppen in das Ligandenfeld des Europiumatoms eintritt und wie groß die Wahrscheinlichkeit für die im Verhältnis zur NMR-Zeitskala schnell ablaufende Komplexbildung⁷⁸⁾ an den entsprechenden Stellen ist. In den obengenannten drei Verbindungen sind die beiden Stickstoffatome N2 und N4 unterschiedlich methyliert. Daher wird erwartet, daß aus sterischen und elektronischen Gründen in den einzelnen Verbindungen jeweils verschiedene der Barbituratcarbonylgruppen als Koordinationszentren zur Verfügung stehen.

Das hier auftretende Problem der Mehrfachkoordination von polyfunktionellen Verbindungen, das sich in verschiedener

Weise stellen kann, war Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen.⁷⁹⁻⁸⁹⁾ Die verschiedenen funktionellen Gruppen können so angeordnet sein, daß sie ein gemeinsames resultierendes Zentrum bilden, das mit dem Europiumatom chelatartige Wechselwirkungen eingeht wie z. B. in 9.⁷²⁾ 79-81)

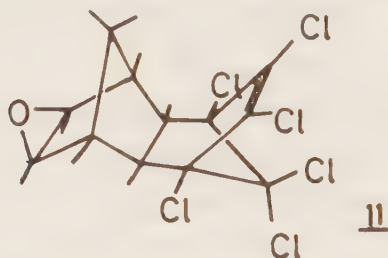


Sind die funktionellen Gruppen weiter voneinander entfernt wie in 10, so wurde beobachtet, daß beide Zentren unabhängig voneinander als Koordinationszentren wirken. Es gelang in einigen Fällen,⁷²⁾ 82) 83) die Komplexbildungskonstanten aus dem Verschiebungsverhalten einiger Gruppen in der Nachbarschaft der verschiedenen Zentren zu bestimmen.

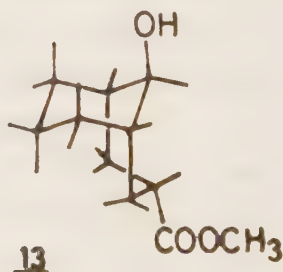
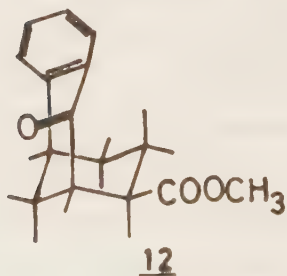


Enthält das Molekül mehrere funktionelle Gruppen unterschiedlicher Struktur wie in 11,⁸⁴⁾ 85) dann ist es häufig möglich, zur qualitativen Strukturzuordnung nur eines der Zentren als

Hauptkoordinationszentrum zu berücksichtigen, da die übrigen Zentren wegen ihrer geringen Stärke nur einen geringen Beitrag zur Verschiebung leisten.^{72) 75) 86)}



Sehr schwierig wird die Interpretation von Verschiebungsexperimenten dann, wenn die verschiedenen funktionellen Gruppen in vergleichbaren Stärken als Komplexliganden wirksam werden und relativ nahe beieinander stehen wie in den Verbindungen 12⁸⁷⁾ und 13⁸⁸⁾ bei denen es wie in ähnlichen Fällen⁸⁹⁾ gelang, die Struktur durch Verschiebungsexperimente aufzuklären. Die hier untersuchten Verbindungen sollten



dieser letzten Gruppe zugeordnet werden. Die vier wirksamen Koordinationszentren sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

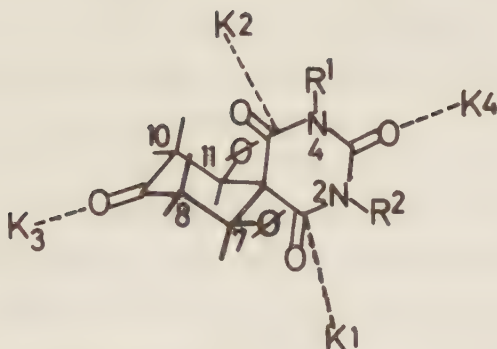


Abb. 8: Mögliche Koordinationszentren in 3

Aus den im Experiment gemessenen Verschiebungsstärken soll nach der McConnell-Beziehung⁹⁰⁾

$$V = K (3 \cos^2 \beta - 1) r^{-3}$$

der Abstand der Protonen vom Koordinationszentrum berechnet werden. Die Beziehung enthält die Konstante "K", in die die Komplexbildungskonstante an dem betreffenden Zentrum, die Reagenzkonzentration sowie der g-Faktor und andere Größen eingehen. Da die Komplexbildungskonstanten, wie weiter unten dargelegt wird, nicht bekannt sind und ihre Ermittlung im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist, muß diese Konstante empirisch festgelegt werden. Deshalb erhält man bei der Berechnung nicht direkt die Verschiebungsstärke in Hz oder ppm bzw. den Abstand in Å oder cm, sondern eine Verschiebungszahl bzw. einen relativen Abstand, der mit einem empirischen Normierungsfaktor multipliziert dann Verschiebungswerte in Hz bzw. Abstände in Å ergibt. Um abzuschätzen, welche Aussagekraft die aus den Verschiebungsstär-

ken ermittelbaren Abstände haben, wird das folgende Rechenexempel durchgeführt.

Es wird angenommen, daß in einem der folgend beschriebenen Verschiebungsexperimente 3 die Komplexbildungskonstante für K1 zehnmal kleiner ist als für K2. Der Winkel zwischen den Protonen H7 und H11 und den Koordinationsachsen in K1 und K2 soll 30^0 betragen. Der Abstand von K2 zu den genannten Protonen soll $5,7 \text{ \AA}$ und von K1 $4,1 \text{ \AA}$ groß sein. Nach der obigen Beziehung ergibt sich dann:

$$V_{K1} = (3 \cos^2 30 - 1) 4,1^{-3} = 1,8 \times 10^{-2}$$

$$V_{K2} = (3 \cos^2 30 - 1) 5,7^{-3} = 6,75 \times 10^{-3}$$

Da die Verschiebungsstärke von K1 zehnmal kleiner ist als die von K2 und die Vorzeichen der Verschiebungen gleich sind, würde man die Summe der beiden Einflüsse, also $8,55 \times 10^{-3}$ "Verschiebungszahlen" bei der Messung beobachten. Wenn man daraus den Abstand der Protonen H7 und H11 berechnet, würde man nach der obigen Gleichung

$$r_{K2-H7(H11)} = ((3 \cos^2 30 - 1) / 8,55 \times 10^{-3})^{\frac{1}{3}} = 5,26 \text{ \AA}$$

erhalten. Da der tatsächliche Abstand $5,7 \text{ \AA}$ beträgt, bedeutet das eine Abweichung von $0,43 \text{ \AA}$ bzw. $8,2\%$. Dadurch wird zwar eine um $8,2\%$ zu große Nähe zu K2 vorgetäuscht, was jedoch auf die qualitative Aussage über die Stellung dieser Protonen zu K2 ohne Einfluß bleibt.

Wenn in einem anderen Experiment die umgekehrten Verhält-

nisse vorliegen, d. h., die Komplexierung in K2 zehnmal schwächer als in K1 ist, ergäbe sich nach der gleichen Formel eine Verschiebungsstärke von $1,87 \times 10^{-2}$ "Verschiebungszahlen". Der daraus berechnete Abstand $r_{K1-H7(H11)}$ weicht dann mit $4,06 \text{ \AA}$ um $0,04 \text{ \AA}$ bzw. 1% vom tatsächlichen Wert ab. In diesem Falle ist mit 1% Fehler schon eine relativ exakte quantitative Aussage möglich.

Liegen die Unterschiede der Komplexbildungskonstanten der einzelnen Koordinationszentren tatsächlich in der angenommenen Größenordnung, so sollte es möglich sein, aufgrund der Verschiebungsstärken größenordnungsmäßig richtige Abstände von den jeweiligen Hauptkoordinationszentren zu erhalten, die eine qualitative Aussage über die Konfiguration des Moleküls ermöglichen. In einigen Fällen sollte es sogar möglich sein, qualitative Aussagen bezüglich der Vorzugskonformation von 3 zu machen.

2.2.5.1. Beschreibung des Auswertungsverfahrens von $\underline{3c}$, $\underline{3bI}$ und $\underline{3bII}$

Im Verschiebungsexperiment wird durch sukzessive Zugabe von Europiumpivalat die Signallage charakteristisch verschoben. Die Differenzen zum Ausgangsexperiment werden für jede einzelne Zugabe bestimmt und in einem Diagramm gegen die Konzentration an Europiumpivalat aufgetragen.

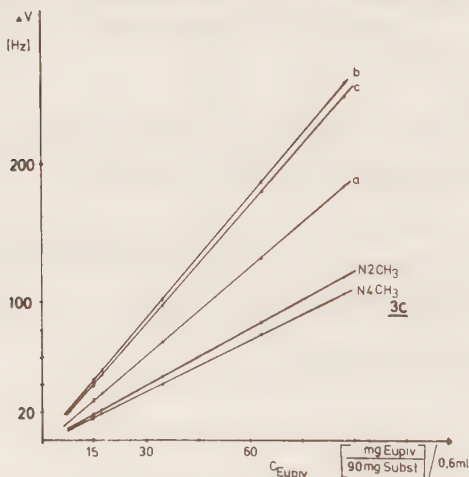


Abb. 9: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen ΔV gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Aus den Verschiebungsdifferenzen wird die Lage des Koordinationspunktes bestimmt. Wie das Diagramm in Abb. 9 zeigt, werden die Protonen b und c etwa gleich stark beeinflusst, während die Signale der Protonen a und der beiden Methylgruppen an N_2 und N_4 deutlich schwächer verschoben werden. Da keines der Signale a, b oder c im Verlaufe des Verschie-

bungsexperiments eine Aufspaltung in zwei Signale erkennen läßt, werden beide Seiten des Systems gleich stark beeinflußt. Damit sollten alle Koordinationspunkte in der Spiegelebene angeordnet sein, die ja wie auf S.17 gezeigt, in der Barbituratebene liegt. Da der Einfluß auf die Protonen b und c etwa gleich und auf die übrigen weit schwächer wirkt, sollte der Koordinationspunkt irgendwo in der Richtung der Carbonylgruppe an C9 liegen. D. H. Williams⁹¹⁾ und andere^{92) 93)} nehmen den Koordinationspunkt von Cyclohexanon im Bereich von $4,7 \text{ \AA}$ vom Carbonyl-C-Atom etwa in der Achse der CO-Bindung oder leicht ober- oder unterhalb derselben an, wobei die Koordinationsachse etwa in der Richtung der Bindungsachse liegen soll. Von diesem Punkt aus werden die Abstände der einzelnen Protonen und die Winkel zwischen der Koordinationsachse und der Linie Koordinationspunkt - Proton gemessen. Aus den experimentell ermittelten Verhältnissen der Verschiebungsstärken der einzelnen Protonen und den im Modell gemessenen Winkeln des jeweiligen Protons wird nach der McConnel-Beziehung das Verhältnis der Abstände berechnet. Absolute Werte können auf diesem Wege nicht erhalten werden, da auf die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten der einzelnen Koordinationszentren aus den Verschiebungsexperimenten verzichtet wurde, weil letztere infolge der in allen Experimenten zu beobachtenden Mehrfachkoordination mit einem zu großen Fehler behaftet schienen. Die absolute Festlegung der Abstände erfolgt dann durch Normierung an dem Abstand eines Protons zum Koordinationszentrum, dessen Abstand sich auch bei ei-

ner Konformationsänderung nicht wesentlich ändert und das möglichst weit von den anderen Koordinationszentren entfernt steht, so daß die von hier ausgehenden Einflüsse gering sind. Dann werden die berechneten Abstände mit Modellabständen verglichen und die Lage des Koordinationspunktes sowie die Konformation des Moleküls nacheinander so lange verändert, bis die Differenzen zwischen gemessenen und berechneten Werten ein Minimum erreichen. Dabei muß jedoch immer kritisch geprüft werden, ob die angenommene Konformation mit den aus den Kopplungskonstanten erhaltenen Daten vereinbar ist und ob sie einen Realitätsgehalt hat, so fällt z. B. eine Konformation aus, in der die beiden Phenylsubstituenten axial stehen. Das Ergebnis dieser Optimierung ist dann in Tabelle 4 S. 157 erfaßt. Bei nur einem Koordinationspunkt läßt sich mit dieser Methode eine sehr große Genauigkeit erzielen; wenn jedoch, wie in den untersuchten Fällen, mehrere Koordinationspunkte zusammenwirken, dann verringert sich die Aussagekraft je nach der Stärke und den Abständen der zusätzlichen Koordinationszentren. Wie im Rechenexempel dargelegt, kann für einige Teile des Moleküls mit sehr genauen Werten für die Abstände Koordinationspunkt - Proton gearbeitet werden, während in anderen Fällen nur qualitative Aussagen möglich sind. Der Aussagewert wird erhöht, wenn nicht nur eine Verbindung, sondern mehrere mit unterschiedlichen Hauptkoordinationspunkten analysiert werden. In diesem Falle sind Aussagen über die Konfiguration und Konformation recht präzise. Man kann jedoch nach dem oben Gesagten auf keinen Fall er-

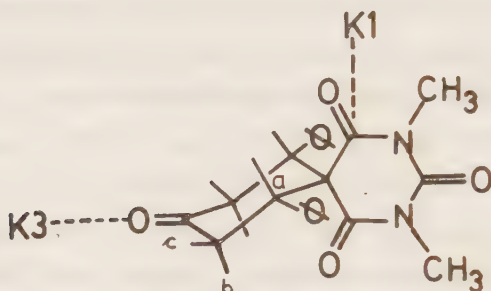
warten, daß die Abstände, die in der Tabelle aufgeführt sind, mit Röntgenstrukturdaten konkurrieren können.

Ein Blick auf die Tabelle 4 zeigt, daß die Protonen a sowie die beiden Methylgruppen stark abweichen. Die Abweichung für das Proton a könnte damit erklärt werden, daß das benachbarte Zentrum K1 mit einem Beitrag auf dieses Proton wirkt, während die Einflüsse auf die Protonen b und c, die sehr viel kleiner sind als die auf a, unterhalb der Fehlergrenze der Methode liegen. Die starke Abweichung der beiden N-Methylgruppen könnte durch Zusatzkoordination in K1, K2 und K4 hervorgerufen werden. Eine weitere Erklärung könnte in Fermi-Kontakt-Wechselwirkungen mit dem Verschiebungsreagens bzw. Übertragung von Spindichte durch den Raum gefunden werden.

Auf eine quantitative Berücksichtigung der Zusatzkoordination in K1 wird verzichtet, da durch sie keine weitere Spezifizierung der Aussage erreicht wird.

Das Verschiebungsexperiment bestätigt die durch Auswertung der Kopplungskonstanten und Deuterierungsexperimente erhaltene Zuordnung der Signale b zu den Protonen H8(H10) axial und c zu H8(H10) äquatorial. Daß das Signal a den Protonen H7(H11) in der Nähe des Barbituratsystems zugeordnet werden muß, ist aus der Tabelle 4 zu ersehen; einen weiteren Beweis für diese Annahme kann man in der Tatsache sehen, daß sie scheinbar zu nahe an K3 stehen. Die Zuordnung der N-Methylgruppen ist nicht völlig sicher, wie die großen Abweichungen in Tabelle 4 zeigen. Aufgrund der Zusatzkoordinationen in K1, K2 und K4 sowie möglicherweise

der Fermi-Kontakt-Wechselwirkung verschieben sich diese beiden Signale zu stark, so daß sie zu nahe am K3 zu stehen scheinen.



3c

Das Verschiebungsexperiment 3bI sollte die beim Verschiebungsexperiment 3c offengebliebenen Fragen klären. Das Diagramm der Verschiebungsstärken ist in Abb. 10 wiedergegeben. Man erkennt, daß jetzt die Signale b und NH am stärksten verschieben, während a weniger beeinflusst wird. Der Koordinationspunkt wird in der Ebene der Barbitursäure, 4,7 Å vom C5 entfernt, leicht zum N4 hin verschoben, in K2 angenommen. Die von diesem Punkt aus bestimmten Winkel und Abstände sind in der Tabelle 5 S.157 zusammengestellt. Die Ergebnisse der Tabelle bestätigen die Annahme einer Koordination in K2, was darauf zurückgeführt wird, daß die Barbituratstruktur das freie Proton in N4 trägt, während N2 methyliert ist.

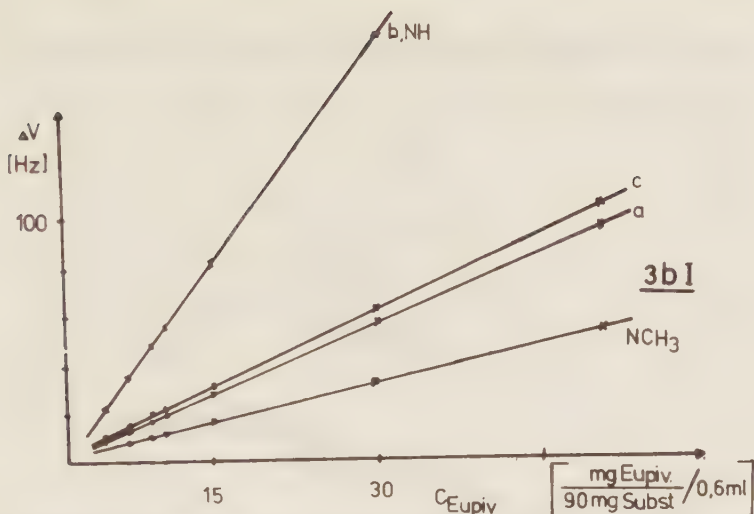
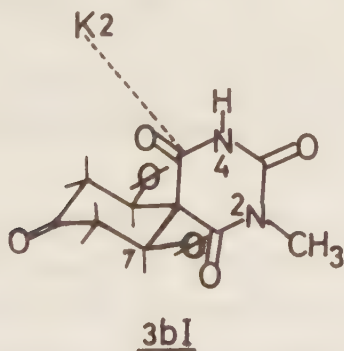


Abb. 10: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen ΔV von 3bI gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})



Wenn die Annahme richtig ist, daß das freie Barbituratproton in 3bI in N4 steht und daraus gefolgert werden kann, daß die Carbonylgruppe, die in Nachbarschaft des freien Barbituratprotons steht, zum Hauptkoordinationspunkt wird, dann müßte in 3bII das Proton a deutlich stärker verschieben als alle übrigen Signale des Cyclohexanonsystems. Wie das Diagramm

der Verschiebungsstärken in Abb. 11 zeigt, ist das eindeutig der Fall.

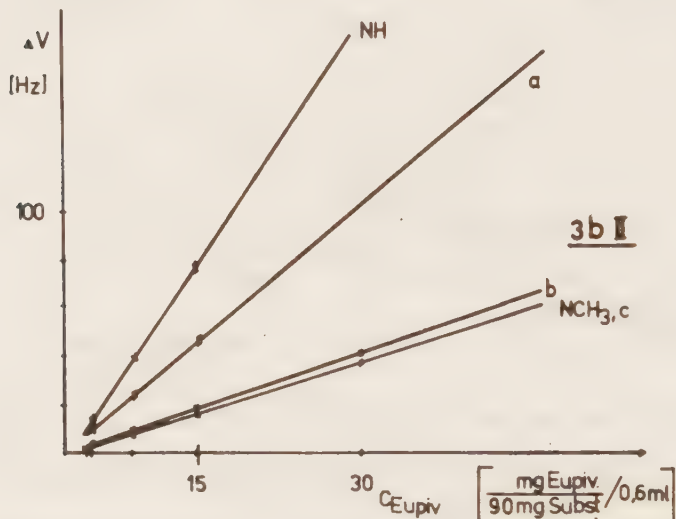
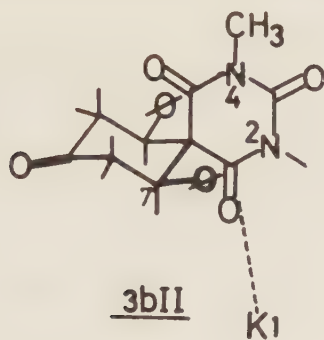


Abb. 11: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen ΔV von 3bII gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Das NH-Signal wird vom Verschiebungsreagens selbstverständlich am stärksten beeinflusst. Die Signale b und c sowie die N4-Methylgruppe werden praktisch gleich stark verschoben. Wie das Experiment 3bII bestätigt, wird die freie Amidstruktur der Barbitursäure im System 3 immer der Hauptkoordinationspunkt. Die übrigen Koordinationspunkte treten in ihrer Wirkung deutlich dahinter zurück. Die von diesem Koordinationspunkt aus gemessenen Winkel sowie die mit den Verschiebungsstärken daraus berechneten Abstände und die Modellabstände sind in Tabelle 6 S.157 zusammengefaßt. Das Verschie-

bungsexperiment 3bII bestätigt die Stellung der Protonen H7(H11) sowie die Zuordnung der N4-Methylgruppe.



2.2.6. Strukturergebnis

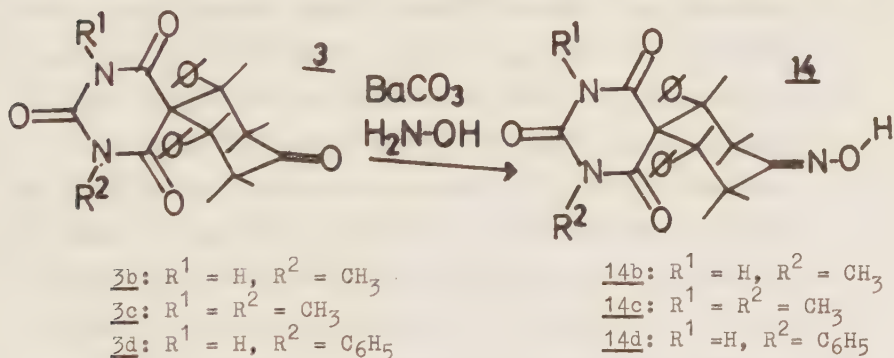
Die Auswertung der NMR-Spektren führte für den Cyclohexanonring zur Annahme einer gespannten Sesselkonformation. Die Ergebnisse der Shiftexperimente bestätigen dieses Ergebnis und lassen Aussagen über die Art der Substitution der Barbituratstruktur zu. Aufgrund der im Kernresonanzspektrum zu beobachtenden Nichtäquivalenz der Substituenten in den Positionen N2 und N4 läßt sich die Struktur aller Verbindungen 3 festlegen. Man beobachtet die beiden Resonanzsignale der Methylgruppen von 3c im Abstand von 10 Hz. Jeweils eines der Methylsignale der Isomeren von 3b und 3e erscheint im gleichen Abstand und bei etwa gleichem Feld. Aus den Verschiebungsexperimenten ist bekannt, welche Lage der Methylsignale einer Stellung an N2 bzw. an N4 entspricht. Die N-Phenylverbindungen 3d, 3e und 3f zeigen für die ortho-Phenylprotonen eine analoge Erscheinung, über die Resonanzfrequenzen der Methylgruppe der Isomeren 3e kann auch für diese Verbindungen die Stellung der Substituenten gesichert werden.

Die unterschiedliche Abschirmung der N2- und N4-Substituenten läßt sich als Wirkung des Anisotropiekegels der Phenylsubstituenten erklären. Da die Substituenten in N2 in allen Fällen stärker abgeschirmt sind als die in N4, sollte man annehmen, daß die Phenylsubstituenten eine Vorzugskonformation besitzen, in der der Flächenvektor des Phenylringes in Richtung N2 zeigt.

3. UMWANDLUNGEN =====

3.1. DARSTELLUNG DER OXIME

Nach Abklärung der Struktur der bei der basenkatalysierten Umsetzung von Barbitursäuren 1 mit Dibenzalacetone 2 entstehenden Michael-Produkte 3 sollte das Cyclohexanonssystem nach Oximierung via Beckmann-Reaktion zum Caprolactam umgelagert werden. Die Umsetzung von einheitlichem 3 mit Hydroxylamin und Bariumcarbonat in Äthanol¹⁰⁰⁾ lieferte je nach dem eingesetzten Isomer die gewünschten Oxime, einheitliches 14bI, 14bII, 14c, 14dI und 14dII in sehr guter Ausbeute. Geht man vom Isomerenmisch 3b aus, entsteht das Isomeren-

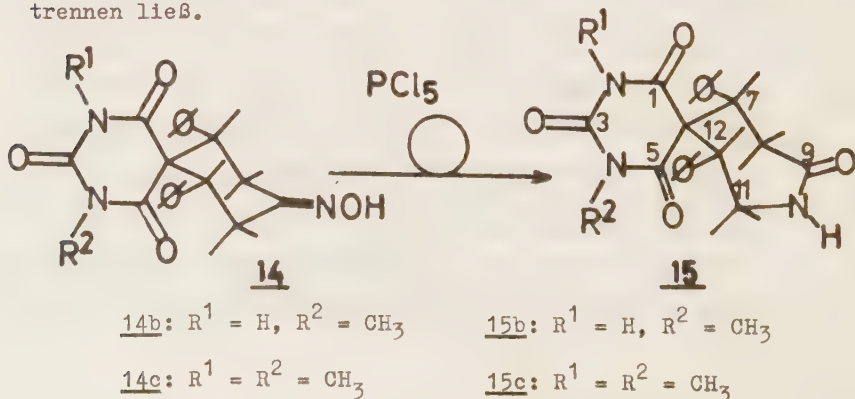


gemisch 14b. Die Identifizierung erfolgte durch infrarot- und kernresonanzspektroskopische sowie massenspektrometrische Untersuchung. Die Infrarotspektren zeigen die für Oxime¹⁰¹⁾ charakteristische OH-Streckschwingung um 3600 cm^{-1} , die C=N-Streckschwingung um 1680 cm^{-1} sowie die N-O-Streckschwingung um 950 cm^{-1} . Die übrigen Signale sind im Vergleich zu 3 in Lage und Intensität geringfügig verändert, nur die

Bande um 1715 cm^{-1} tritt nicht mehr auf. Die Massenspektren zeigen ein ausgeprägtes Molekilion und fragmentieren in für Oxime charakteristischer Weise. Die Protonen der beiden Seiten des Cyclohexanonoxims stehen in chemisch verschiedener Umgebung, sie gehen im Kernresonanzspektrum deshalb bei verschiedenen Frequenzen in Resonanz, was zu Signalüberlagerung und zu schlechter Auflösung führt. Das Oximproton erscheint konzentrationsabhängig um 8,5 ppm.

3.2. BECKMANN-UMLAGERUNG

Nach einigen Vorversuchen stellte sich heraus, daß die Umlagerung der Oxime 14b und 14c in trockenem THF mit Phosphorpentachlorid¹⁰²⁾ unter Wasserkühlung erfolgte. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ließ sich aus Methanol das Beckmann-Produkt 15 auskristallisieren, das sich, wenn man vom einheitlichen Oxim 14c ausgeht, weder durch dünnschichtchromatographische Methoden noch durch fraktionierende Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln in Isomere trennen ließ.



Zur Umlagerung wurden sowohl das Oximgemisch 14b als auch die reinen Oxime 14bI und 14bII eingesetzt. Auch aus einheitlichem 14bI und 14bII erhielt man jeweils ein einheitliches Produkt 15bI und 15bII. Das Beckmann-Produkt 15b, das beim Umsetzen des Oximgemisches 14b entstand, ließ sich dünnschichtchromatographisch in die Isomere 15bI und 15bII trennen. Wegen der geringen Unterschiede im Rf-Wert war dazu allerdings wiederholtes Chromatographieren nötig. Da die Ausbeute an Beckmann-Produkt zu gering erschien, wurden die Nebenprodukte untersucht. Es stellte sich heraus, daß etwa 10% des Oxims unter diesen Bedingungen nicht umgesetzt wurden und daß ca. 30% zum isomerenreinen Ausgangsketon 3 hydrolisierten. Daraufhin wurde als neues Reaktionsmedium Schwefelsäure eingesetzt, wobei sich herausstellte, daß hierin ausschließlich die Umlagerung zu 15 erfolgte. Die Entfernung der Schwefelsäure bereitete allerdings Schwierigkeiten, da sich ein wesentlicher Teil des Reaktionsprodukts, das sich in organischen Lösungsmitteln schlecht löst, der Ausschüttlung entzog. Zwar gelang es, auch aus dem Rohansatz kristallines 15 zu erhalten, jedoch war die Ausbeute gering und wurde durch die Entstehung eines harzartigen Nebenproduktes verringert. Es wird deshalb weiterhin die chromatographische Aufarbeitung als rationellster Weg empfohlen.

3.2.1. Infrarotspektren

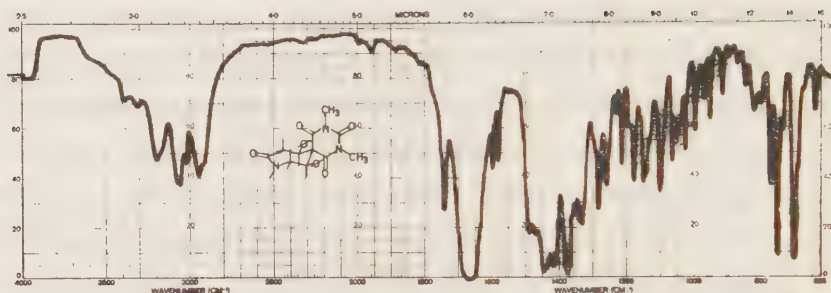


Abb. 12: IR-Spektrum von 15c (KBr-Preßling)

Die Infrarotspektren der Caprolactame 15 unterscheiden sich vom Spektrum der Oxime 14 durch das Fehlen der Oximbanden sowie durch das zusätzliche Auftreten einer breiten Amidbande um 1650 cm^{-1} , die für Siebenringlactame charakteristisch ist.³⁹⁾ Im übrigen stimmen sie bis auf geringe Unterschiede in Lage und Intensität der Banden im Fingerprintbereich im wesentlichen mit den Spektren der Ausgangsketone 3 überein, wenn man davon absieht, daß die Carbonylbande um 1715 cm^{-1} fehlt und zusätzlich um 1650 cm^{-1} die erwähnte breite Amidbande auftritt. Die Ähnlichkeit mit den Spektren der Oxime 14 und Ketone 3 macht ein cyclisches Beckmann-Produkt 15 der angenommenen Struktur wahrscheinlich.

3.2.2. Massenspektren

Die Verbindungen 15bI, 15bII und 15c wurden massenspektrometrisch untersucht. Wieder konnte das Zerfallschema dadurch verifiziert werden, daß für die Bruchstücke mit intakter Barbituratstruktur bei 15b und 15c verschiedene Bruchmassen zu beobachten sind, während die anderen Fragmente in beiden Spektren gleich bleiben. Es ist ein ausgeprägtes Molekölion beobachtbar. Die Fragmentierung wird durch die Stabilität der Barbituratbruchstücke und ihrer Zerfallsprodukte bestimmt. Es bilden sich wieder die beim Zerfall von 3 bereits diskutierten charakteristischen Barbituratfragmente (siehe S. 14). Die Lactamstruktur spaltet sich in der für diese Verbindungsklasse typischen Weise beiderseits der Lactamcarbonylgruppe des Caprolactams.¹⁰⁴⁾ Die Fragmentierung bestätigt die postulierte Struktur von 15.

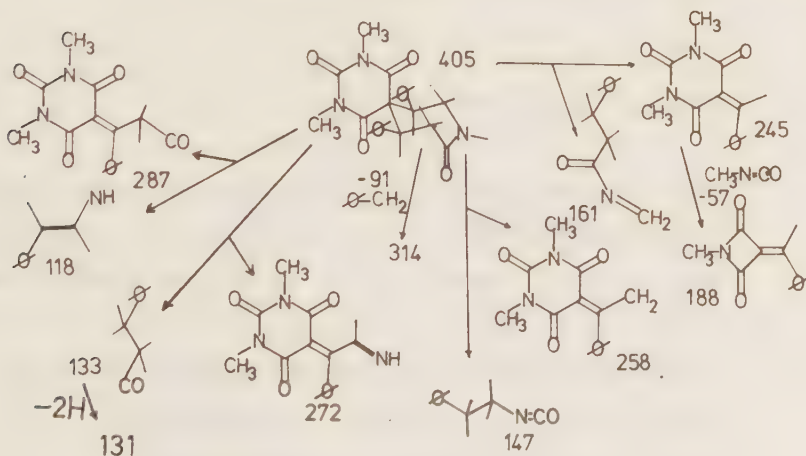


Abb. 13: Zerfallschema von Verbindung 15c

3.2.3. Kernresonanzspektren

Durch ^1H -NMR-Spektren sollte die Bestimmung der Konfiguration und Konformation von 15 möglich sein. Die Spektren sind durch eine Vielzahl von Kopplungen unübersichtlich und schwer zu interpretieren. Es gelang, eines der koppelnden

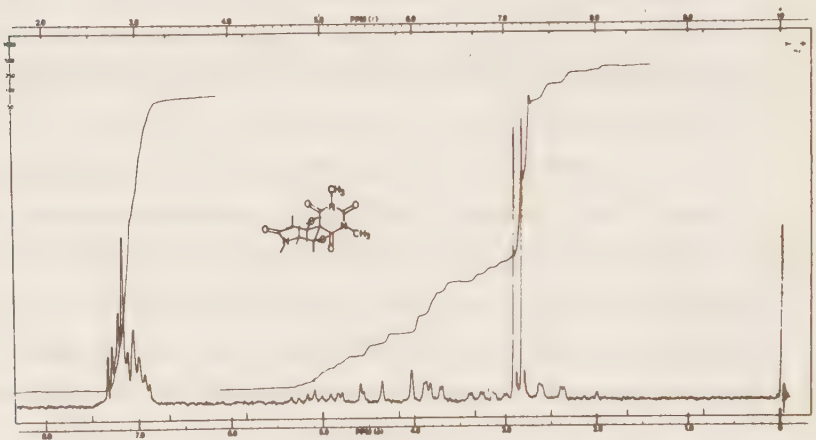


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum von 15c (CDCl_3)

Protonen durch Deuterierung auszuschalten. Dazu wurde die in Deuterochloroform gelöste Verbindung mit D_2O geschüttelt und nach dessen Abtrennung das Kernresonanzspektrum aufgenommen. Die Signale a, d und h vereinfachten ihre Form durch Fortfall der Kopplung, die übrigen Signale blieben unverändert (siehe Abb. 19). Durch die Deuterierung wird das NH-Proton des Caprolactams ausgetauscht und der Fortfall der Kopplung beweist, daß die die Signale a, d und h verur-

sachenden Protonen in der Nachbarschaft zur Amidstruktur stehen. Die durch Deuterierung wegfallende Kopplungskonstante von 1,5 Hz in der Signalgruppe a wird als Kopplung des NH-Protons mit dem äquatorialen Proton H8 gedeutet. Die beiden anderen Kopplungskonstanten $J_{\text{NH-d}} = 7,5 \text{ Hz}$ und $J_{\text{NH-h}} = 5,0 \text{ Hz}$ ¹⁴¹⁾ werden auf vicinale Kopplung zurückgeführt, demnach stehen h und d auf der NH-Seite der Amidstruktur, beide haben mit dem Signal e jeweils eine Kopplungskonstante gemeinsam. Die Kopplungskonstanten $J_{\text{dh}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{eh}} = 11 \text{ Hz}$ und $J_{\text{ed}} = 2 \text{ Hz}$ lassen Rückschlüsse auf die Stellung der Protonen zueinander zu. Die vicinale Kopplungskonstante $J_{\text{ed}} = 2 \text{ Hz}$ läßt auf einen Winkel von ca. 75° zwischen den beiden Protonen e und d schließen,⁵³⁾ während $J_{\text{eh}} = 11 \text{ Hz}$ auf einen Diederwinkel von ca. 175° zwischen e und h deutet.

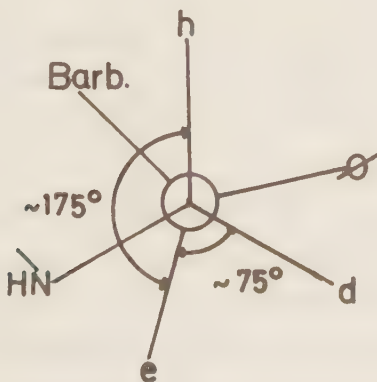


Abb. 15: Newman-Projektion von C11 und C12 und Stellung der Protonen h, d und e. C12 wird von C11 verdeckt, Numerierung und Bezeichnung wie in Abb. 5

Die geminale Kopplungskonstante $J_{dh} = -15 \text{ Hz}^{53)}$ könnte, wenn man den Amidstickstoff als annähernd sp_2 -hybridisiert annimmt, Aufschluß über die Stellung der Protonen d und h zu diesem π -Orbital geben. Der π -Beitrag sollte im Bereich von $-4 \text{ Hz}^{53)}$ liegen, was darauf hindeutet, daß sich die beiden Protonen auf der gleichen Seite des π -Orbitals befinden (Abb. 16).

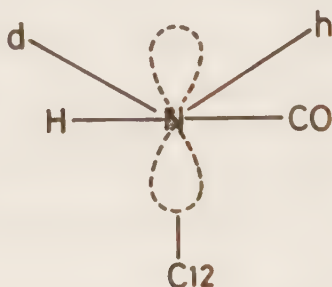


Abb. 16: Stellung der Protonen d und h an C11

π -Orbital von N10. C11 wird von N10 verdeckt,
Numerierung und Bezeichnung wie in Abb. 6

Die **Kopplung** des Protons a mit dem NH-Proton weist auf äquatoriale Stellung dieses Protons hin. Das Proton g hat mit Proton a die Kopplungskonstante $J_{ag} = -14 \text{ Hz}$ gemeinsam, während a mit dem Proton f keine Kopplung zeigt, was auf einen Diederwinkel von 90° zwischen den beiden Protonen deutet. Die Protonen f und g koppeln mit $J_{fg} = 13 \text{ Hz}$, was auf einen Diederwinkel von $160 - 180^\circ$ schließen läßt. Die geminale Kopplungskonstante der Protonen a und g $J_{ag} = -14 \text{ Hz}$ mit einem geschätzten π -Anteil von -3 Hz

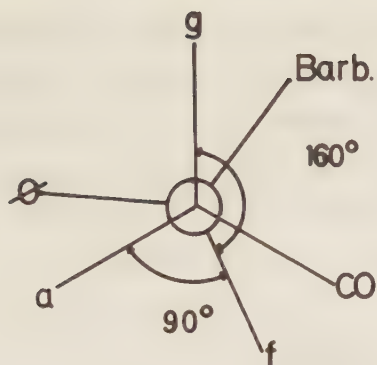


Abb. 17: Newman-Projektion von C7 und C8 mit Stellung der Protonen a, f und g. C7 wird von C8 verdeckt.

läßt erwarten, daß g etwa in Richtung des π -Orbitals steht, während a mit dem π -Orbital einen Diederwinkel von ca. 60° bildet (siehe Abb.18).

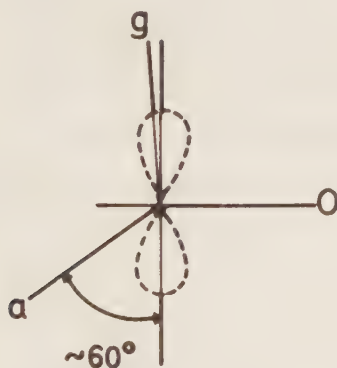


Abb. 18: Stellung der Protonen a und g zum π -Orbital

Die Ergebnisse der Zuordnung wurden durch Berechnung des Spektrums mit LAOCOON III⁴⁶⁾ bestätigt. Das berechnete Spektrum ist unterhalb des gemessenen Spektrums in Abbildung 19 zu sehen.

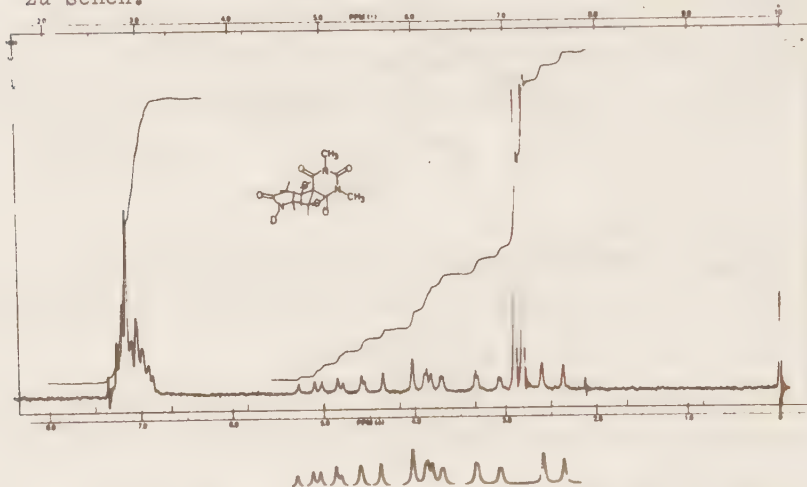


Abb. 19: ¹H-NMR-Spektrum von 15c nach Austausch des NH-Protons an N10 durch Deuterierung, darunter das nach LAOCOON III⁴⁶⁾ berechnete Spektrum des Caprolactamteils

Zuordnung siehe Tabelle 7 (S.56) und Abb.20 (S.55)

Bekanntlich ändert sich bei der Beckmann-Umlagerung die Konfiguration des wandernden Restes nicht, so bleibt die Stellung der Methylgruppen an N2 und N4 bei dieser Reaktion unverändert.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾ Da die Konfiguration von 3bI und 3bII bekannt ist und die Oximierung das Kohlenstoffgerüst unverändert läßt, ist es deshalb möglich, die Stellung der Methylgruppe an N2 bzw. N4 in den Beckmann-Produkten 15bI und 15bII entsprechend der Substitution der Ausgangsverbindungen anzunehmen.

Das Resonanzsignal der N-Methylgruppe von 15bI, die nach dem Obengesagten an N2 stehen sollte, erscheint bei 2,78 ppm. Daraus wird geschlossen, daß das Signal um 2,84 ppm in 15c ebenfalls von der N2-Methylgruppe hervorgerufen wird. Das am N4 methylierte 15bII zeigt die N-Methylresonanz um 2,90 ppm, in Übereinstimmung damit wird das N4-CH₃-Signal von 15c bei 2,92 ppm gefunden.

Die Signale des Caprolactamteils von 15bI und 15bII weichen in ihren Kopplungskonstanten und der Lage der Resonanzfrequenzen nur unerheblich von denen von 15c ab, so daß sich eine Diskussion erübrigt (siehe Tabelle 7 S. 56).

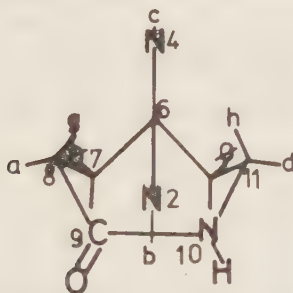


Abb. 20: Bezeichnung und Stellung der Signale
des Caprolactamsystems 15

Tabelle 7

¹H-NMR-Spektren der Verbindung 15 (CDCl₃, ppm)

	<u>15b I</u>	<u>15b II</u>	<u>15c</u>	<u>15c</u> (deutერიert)
(a)	2,50;2,51;2,64;2,66	2,49;2,50;2,63;2,64	2,40;2,41;2,62;2,66	2,36;2,59
(b)	2,78	7,40 ^a)b)	2,84	unverändert
(c)	7,90 ^a)	2,90	2,92	unverändert
(d)	3,08;3,09;3,15;3,17 3,23;3,25;3,31;3,32	3,07;3,09;3,14;3,16 3,22;3,24;3,30;3,32	3,00;3,03;3,13;3,16 3,26;3,28;3,38;3,42	3,04;3,07;3,30;3,32
(e)	3,72;3,73;3,82;3,83	3,67;3,69;3,78;3,79	3,71;3,74;3,87;3,90	unverändert
(f)	3,86;3,98	3,84;3,96	3,84;4,05	unverändert
(g)	4,36;4,48;4,51;4,63	4,40;4,52;4,54;4,66	4,37;4,57;4,60;4,80	unverändert
(h)	4,90;4,94;5,00;5,05; 5,10;5,16;5,21	4,93;4,98;5,03;5,08 5,13;5,19;6,03;6,08	4,85;4,92;5,02;5,11 5,18;5,28;5,37	4,84;5,01;5,09;5,27
N10 H	5,16 ^a)	6,14 ^a)	7,33 ^a)b)	ausgetauscht
Phenyl	7,20	7,40	7,33	unverändert

a) Lage der NH-Signale konzentrationsabhängig

b) Signal von Phenylmultiplett verdeckt

3.2.4. Verschiebungsexperiment 15c

Mit den Caprolactamen 15 liegen Systeme mit vier Amidcarbonylgruppen, die sich alle als Koordinationspunkte für Verschiebungsreagenzien eignen sollten, vor. In 15c sind die beiden Stickstoffe N2 und N4 methyliert, so daß, wie im Verschiebungsexperiment 3c beobachtet, ihr Einfluß aus sterischen und elektronischen Gründen verringert sein sollte. Der Hauptkoordinationspunkt wird deshalb an der Lactamstruktur des Siebenringes erwartet. Es sollte gezeigt werden, daß die aus den Kopplungskonstanten bestimmte Struktur und Konformation des Caprolactams 15c durch ein Verschiebungsexperiment bestätigt werden kann. Mit diesem Experiment sollte auch die Aussagekraft des Verschiebungsexperimentes und der verwendeten Auswertungsmethoden überprüft werden. Zuerst wurde das Verschiebungsexperiment durchgeführt und dann die daraus abgeleiteten Ergebnisse durch die vorner beschriebene, unabhängig davon erfolgte Interpretation und Berechnung des Kernresonanzspektrums bestätigt. Das Verschiebungsverhalten der Signale von 15c bei steigender Konzentration an Verschiebungsreagens ist im folgenden Diagramm dargestellt (Abbildung 21).

Aus der Reihenfolge der Signale a, g, f, h, e und d (siehe Abbildung 20) wurde in Analogie zu den vorner beschriebenen Überlegungen (siehe S.36f) der Hauptkoordinationspunkt in der Achse der C=O-Bindung an C9, ca. 4,7 Å von C9 angenommen.

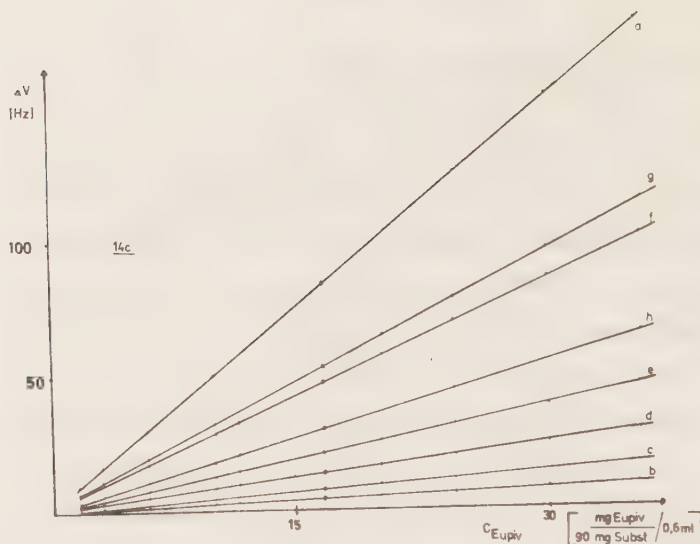
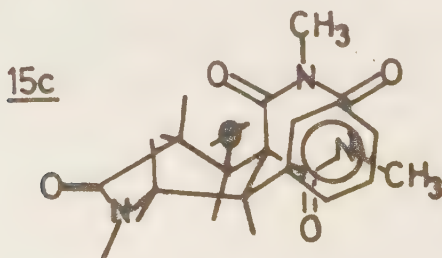


Abb. 21: Diagramm der Verschiebungsstärke (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Durch iteratives Verändern des Koordinationspunktes und der Konformation wurde so lange optimiert, bis die Ergebnisse des Verschiebungsexperimentes mit den Modellabständen am besten übereinstimmten. Dazu mußten natürlich die Winkel für jede neue Konformation wieder bestimmt und daraus die Abstände neu berechnet werden. Das Ergebnis ist in Tabelle 8 (s. S. 158) zusammengestellt. Die auf diese Weise bestimmte Konformation des Caprolactamrings ist die eines verzogenen Sessels.

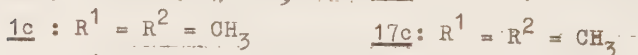
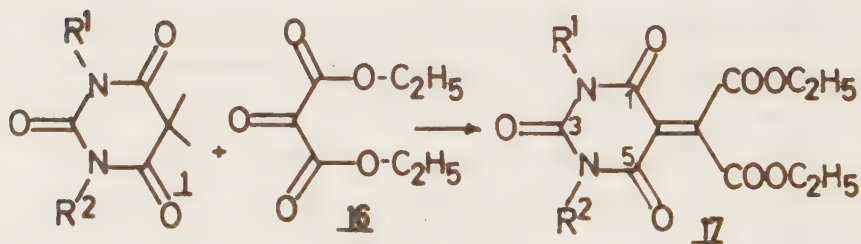


Aus dem Verschiebungsexperiment 15c ist trotz der aus Tabelle 8 zu ersiehenden beträchtlichen Differenzen zwischen berechneten und gemessenen Abständen die Zuordnung der beiden Methylgruppen an N2 und N4 möglich. Sie wird durch die kernresonanzspektroskopische Untersuchung der durch gezielte Synthese zugänglichen, an N2 und N4 einfach methylierten Isomere 15bI und 15bII bestätigt. Die Stellung der Phenylsubstituenten unterscheidet sich in 15 etwas von der in 3. Auch in 15 wird die N-Methylgruppe am N2 stärker abgeschirmt als die am N4, die Differenz der Resonanzfrequenzen, die in 3 noch 10 Hz betrug, ist in 15 auf 4,5 Hz geschrumpft. Modellbetrachtungen lassen es möglich erscheinen, daß nur noch einer der beiden Phenylsubstituenten seine alte Vorzugskonformation behalten hat, während der zweite seine Stellung verändert hat und damit keine abschirmende Wirkung mehr ausübt.

4. DIELS-ALDER-REAKTIONEN

4.1. DARSTELLUNG DER DIENOPHILE

Als reaktivstes Dienophil sollte eine Struktur wirken, in der die semicyclische Doppelbindung an der Barbituratstruktur durch zwei Estergruppen aktiviert ist. Ein derartiges System ist durch Kondensation von N- und N,N'-substituierten Barbituraten 1 mit Mesoxalsäure 16 unter den Bedingungen der Knoevenagel-Reaktion mit Benzol als Wasserschepper und Toluolsulfonsäurekatalyse zugänglich. Es wird bis zum Ende der Wasserabscheidung gekocht und nach dem Abziehen des Lösungsmittels aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.



4.1.1. Infrarotspektren

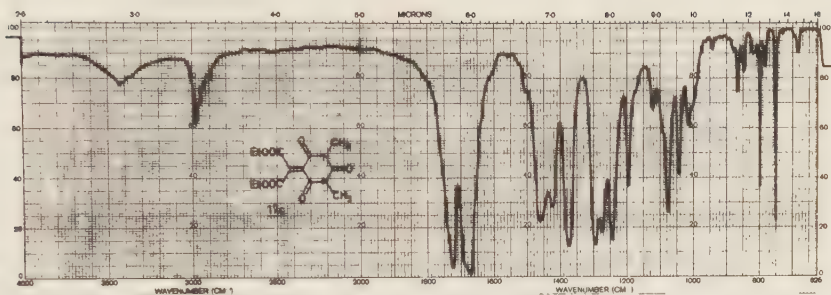


Abb. 22: IR-Spektrum von 17c (KBr-Preßling)

Die Infrarotspektren von 17 weisen im Carbonylbereich ausgeprägte Banden auf. Die Bande um 1730 cm^{-1} wird der C3-Carbonylgruppe, die um 1670 cm^{-1} den C3- und C5-Carbonylgruppen zugeordnet. Alle Barbituratcarbonylbanden sind um ca. 20 Wellenzahlen zu niedrigeren Frequenzen gegenüber Barbituraten ohne semicyclische Doppelbindung verschoben. Zusammen mit der Bande um 1680 cm^{-1} , die auf einen ungesättigten Ester hinweist, sowie den im Fingerprint beobachteten Banden und der Schulter um 1630 cm^{-1} , die der C=C-Doppelbindung zugeordnet werden könnte, beweisen sie die angenommene Struktur. Die asymmetrische C-O-C-Streckschwingung wird bei den Verbindungen 17 um 1200 cm^{-1} , die symmetrische um 1075 cm^{-1} beobachtet. In 17b und 17d, bei denen ein Stickstoff nicht substituiert ist, erscheint um 3085 cm^{-1} und 3195 cm^{-1} die symmetrische und asymmetrische NH-Valenzschwingung, während um 1710 cm^{-1} eine breite Bande auftaucht, die der CO-Gruppe an dem unsubstituierten Stickstoff zugeordnet wird.

4.1.2. Massenspektren

Bei der massenspektroskopischen Untersuchung zeigen 17b und 17c ein ausgeprägtes Molekülion. Der Zerfall ist geprägt durch die Abspaltung der Esterfragmente 29 (C_2H_5), 45 (C_2H_5O) und 73 (C_2H_5COO). Erst nach der Abspaltung von Esterfragmenten gewinnt die Abspaltung von Isocyanat (57) an Bedeutung. Das Auftreten des Bruchstücks 255 mit relativ geringer Intensität läßt jedoch die Abspaltung von Methylisocyanat aus dem intakten Molekül möglich erscheinen. Die beobachtete Fragmentierung bestätigt die postulierte Struktur.

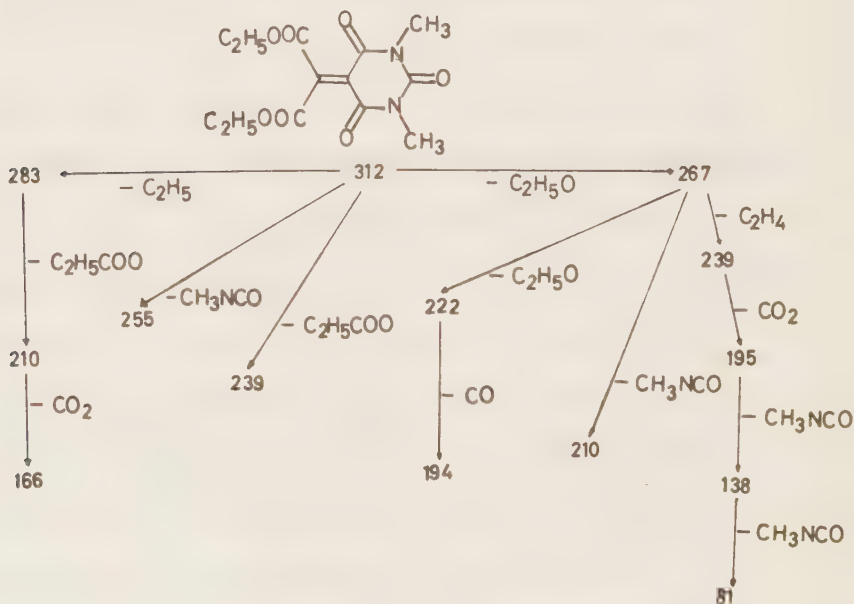
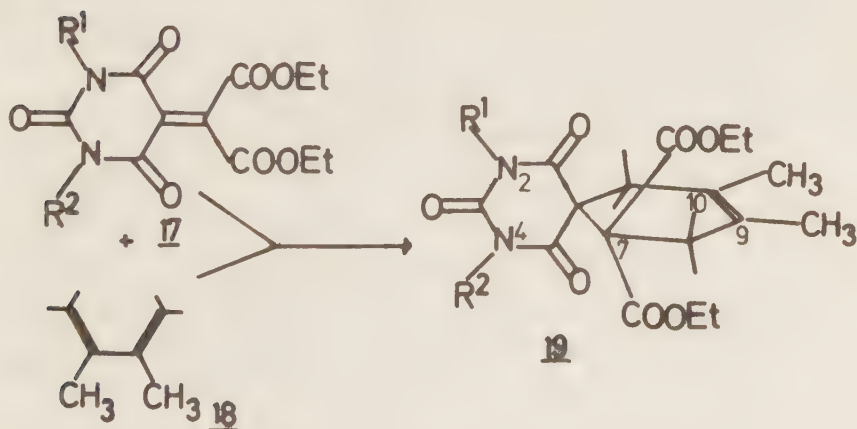


Abb. 23: Zerfallschema von 17c

4.2. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT 2,3-DIMETHYLBUTADIEN

4.2.1. Darstellung

Die Umsetzung von 17b und 17c mit Dimethylbutadien 18 erfolgte während der Auflösung des Dienophils im Dien. Beim Zusammengeben der Reaktanden wurde spontane Wärmeentwicklung beobachtet. Nach dem Abschluß des Lösungsvorgangs und dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde mit Äthanol versetzt und die Kristallisation abgewartet. Es war jeweils nur ein einheitliches 9,10-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion 19b und 19c zu erhalten.



4.2.2. Infrarotspektren

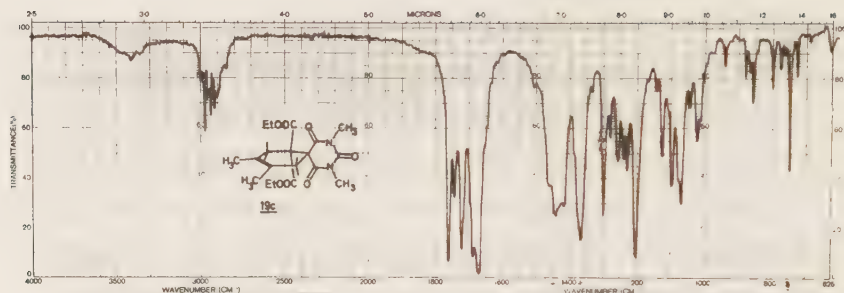


Abb. 24: IR-Spektrum von 19

Im Bereich von 1670 bis 1760 cm^{-1} zeigen 19b und 19c fünf Carbonylbanden. Die beiden Absorptionen um 1720 und 1740 cm^{-1} werden den Estercarbonylgruppen, die beiden Banden bei 1690 und 1670 cm^{-1} den C1- und C5-Carbonylgruppen zugeordnet. Wie auch bei 3 beobachtet, gehen die C1- und C5-Carbonylgruppen bei niedrigeren Wellenzahlen als nach Goenechea³³⁾, Pinchas³⁴⁾ für Barbiturate zu erwarten, in Resonanz, während die Bande um 1760 cm^{-1} nur wenig beeinflusst wird. Die asymmetrische Streckschwingung um 1200 und die symmetrische um 1100 cm^{-1} beweisen das Vorliegen einer intakten Esterstruktur.

Die angenommene Spiranstruktur wird durch die beobachtete Absorption der C1- und C5-Carbonylgruppen^{41) 42)} bei niedrigen Wellenzahlen gestützt.

4.2.3. Massenspektren

Die Fragmentierung von 19 konnte auf dem klassischen Wege sehr detailliert verfolgt werden. Es wurden die beiden unterschiedlich substituierten Barbiturate 19b und 19c, die ein ausgeprägtes Molekülion zeigen, untersucht. Infolge des durch die Substitution bedingten Auftretens unterschiedlicher Fragmente konnten die postulierten Zerfallswege gesichert werden. So konnte z. B. die Abspaltung von Methylisocyanat (57) aus einigen Fragmenten von 19c durch die Abspaltung von Isocyanat im um eine Methylgruppe ärmeren homologen 19b bestätigt werden. Umgekehrt sollten die Fragmente, die in beiden Spektren auftreten, auf Zerfallswegen entstehen, in denen die Barbituratstruktur abgespalten wird. Das Spiransystem zerfällt möglicherweise nach Ringöffnung unter Abspaltung der kompletten Malonesterstruktur (159) oder der Barbituratgruppierung (155) (bzw. 141 Verb. 19b). Ein anderer Weg verläuft nach Abspaltung der Äthoxygruppe über die Retro-Diels-Alder-Reaktion, der ein weiterer Zerfall der Estergruppe vorangeht oder folgt. Bei allen auf diesem Wege entstandenen Fragmenten läßt sich der Zerfall der Barbituratstruktur als Methylisocyanat bzw. Isocyanat beobachten. Spaltet das Spiransystem C_2H_5OH (46) ab, gelangt man zum Bruchstück 348, das, da möglicherweise ein konjugiertes System entstanden ist, keine Retro-Diels-Alder-Reaktion zeigt und nur noch Barbiturat- bzw. Ester-

fragmente verliert. Die Massenspektren lassen sich mit der angenommenen Spiranstruktur vereinbaren.

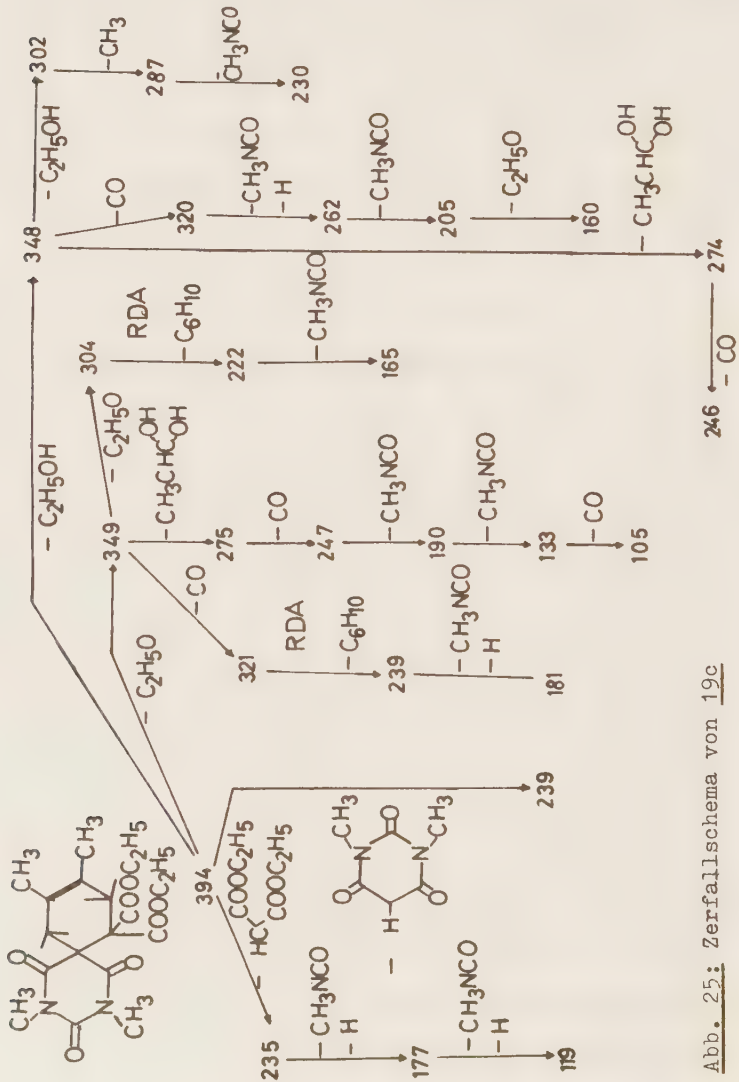


Abb. 25: Zerfallschema von 19c

4.2.4. Kernresonanzspektren

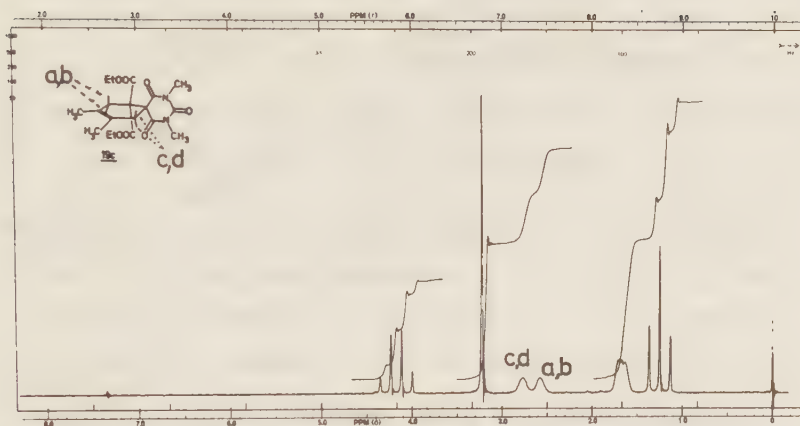
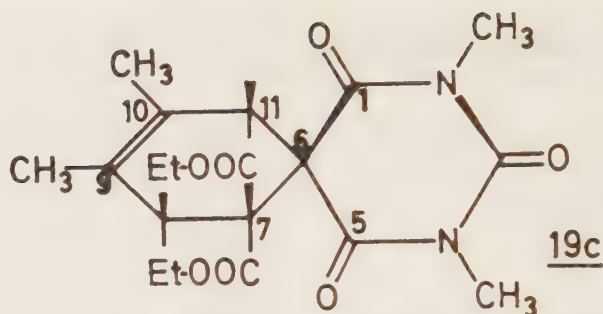


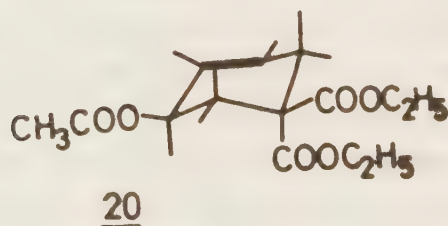
Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum von **19c**

Die im Kernresonanzspektrum zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Verbindungen **19b** und **19c** sind im Hinblick auf die Strukturermittlung anderer kompliziert substituerter Spiransysteme von Bedeutung.

19c hat zumindest für einen planaren Übergangszustand zwischen zwei zu erwartenden Halbsesselkonformationen¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ des Cyclohexensystems eine Spiegelebene in der Ebene des Cyclohexenringes. Veränderung der Substituenten an N2 oder N4, wie in **19b**, hat den Fortfall der Spiegelebene zur Folge, Ober- und Unterseite des Cyclohexenringes werden unterscheidbar und es entstehen chirale Verbindungen. Für **19b** ist also ein Enantiomerenpaar zu erwarten.



Entsprechend den Erwartungen wird im Kernresonanzspektrum von 19c (Tabelle 9) ein scharfes Signal für die beiden N-Methylgruppen sowie ein scharfes Quartett und Triplet für die beiden Äthylestergruppen gefunden. Die Methylgruppen an C9 und C10 zeigen wahrscheinlich aufgrund allylischer und homoallylischer Kopplung¹¹²⁾ mit den Protonen des Cyclohexensystems eine Feinstruktur. Wegen der Ähnlichkeit zwischen der Malonester- und der Barbituratstruktur ist nicht ohne weiteres vorherzusagen, welches der beiden Signale a, b um 2,57 und c, d um 2,7 ppm von den Protonen in der Nachbarschaft der Malonesterstruktur hervorgerufen wird, 19b zeigt zwei Signale um 2,67 und 2,75 ppm. Durch Vergleich mit dem 3-Acetoxy-1-cyclohexen-5,5-dicarbonsäureäthylester 20, der für die beiden Methylenprotonen



nenpaare in der Nachbarschaft der beiden Estergruppen Resonanzen um 2,0 bzw. 2,4 ppm aufweist,³⁹⁾ erscheint die Zuordnung der Signale um 2,57 (19c) bzw. 2,67 ppm (19b) zu den Protonen a und b an C8 vertretbar.

Die beiden Äthylestergruppen in 19b geben ein unscharfes Signal, sind jedoch nicht, wie es bei einer deutlichen Verschiedenheit der beiden Seiten des Cyclohexensystems zu erwarten wäre, aufgespalten.

Tabelle 9

¹H-NMR-Spektren der 9,10-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trione (19) (ppm, CDCl₃)

	Ester-CH ₂ Q.(4H)	Ester-CH ₃ T.(6H)	NCH ₃ S.(3H)	CH ₃ -C9,C10 M.(6H)	8a,b S.(2H)	11c,d S.(2H)
<u>19b</u>	4,22	1,25	3,25	1,67	2,67	2,75
<u>19c</u>	4,18	1,23	3,27	1,67	2,57	2,77

Q: Quartett

T: Triplet

S: Singulett

M: Multiplett

4.2.5. Verschiebungsexperimente

In dem Verbindungspaar 19b und 19c liegen die einfachsten Vertreter der zu untersuchenden Spiransysteme vor, die durch Diels-Alder-Reaktion von 17 mit Dienen erhalten werden können. Dieses System hat mit den drei Barbituratcarbonylgruppen sowie der Malonesterstruktur fünf C=O-Funktionen, die als Koordinationspunkte wirksam werden könnten. Die Doppelbindung des Cyclohexensystems sollte durch die Methylgruppen in C9 und C10 sterisch so stark gehindert sein, daß ihr ohnehin geringer Beitrag als Komplexligand ohne Belang wird. Wieder soll, wie bei der Verbindung 3, versucht werden, aufgrund der Unterschiede im Verschiebungsverhalten der beiden Verbindungen mit ihren verschiedenen stark wirkenden Koordinationszentren Aufschluß über die Art der Koordination zu gewinnen und damit Einblick in die Konfiguration und Konformation zu erhalten.

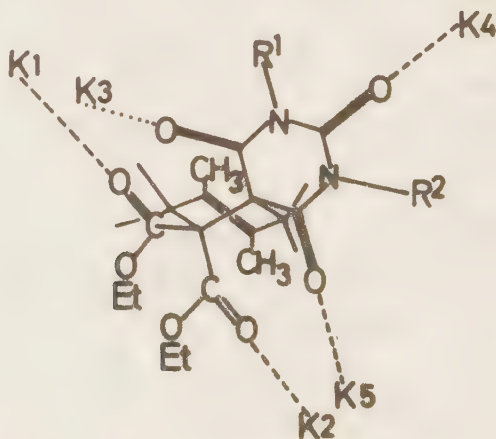


Abb. 27: Mögliche Koordinationszentren in 19

Das folgende Diagramm gibt das Verschiebungsverhalten der Signale von 19c bei steigender Konzentration an Europiumpivalat wieder.

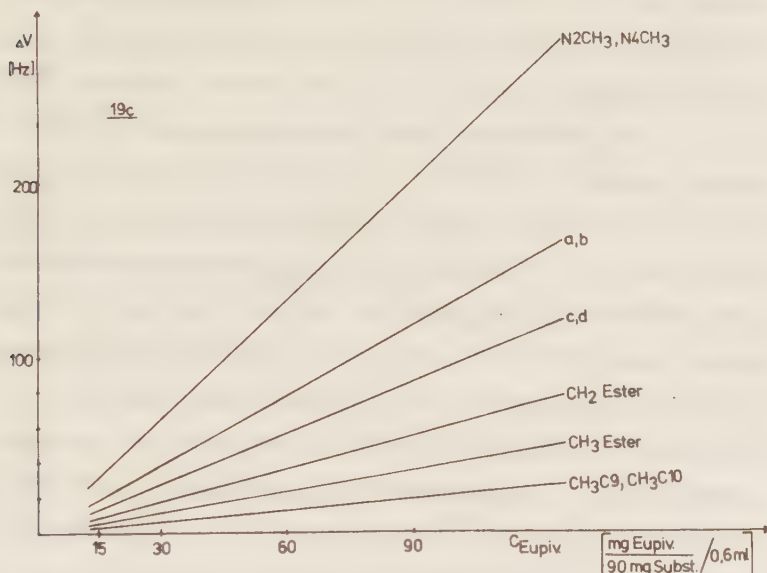


Abb. 28: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

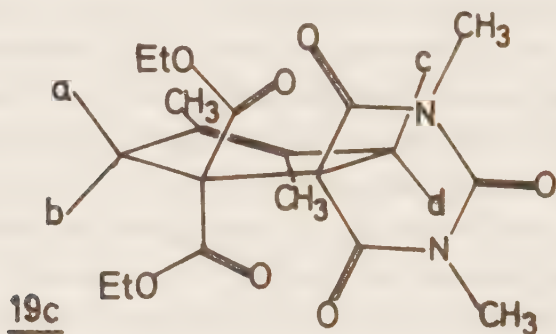
Wenn man, wie auf S.36f. beschrieben, aus den Verschiebungsstärken der Protonen von 19c den Hauptkoordinationspunkt ermitteln will, sind zwei Möglichkeiten denkbar. Die Malonesterstruktur könnte chelatartig als ein gemeinsames Zentrum K1-K2 wirken, oder aber die auf der gleichen Seite des Cyclohexensystems stehenden Teile der Barbiturat- und Malonesterstruktur könnten zwei gemeinsame Zentren K1-K3 und K2-K5 bilden. Berechnungen der Verschiebungsstärken

fürten dazu, den Hauptkoordinationspunkt in K1-K2, also an den geminalen Estergruppen, $4,7 \text{ \AA}$ von den Carbonyl-C-Atomen entfernt, leicht zur Barbitursäure hingewandt, anzunehmen. Die für den angenommenen Koordinationspunkt im Modell bestimmten Winkel und Abstände der einzelnen Protonen wurden mit den aus den Verschiebungstärken berechneten Abständen in Tabelle 10 (s. S. 158) zusammengestellt. Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, läßt sich das Verschiebungsverhalten der Protonen des Cyclohexensystems mit diesen Annahmen gut beschreiben. Die auffällige Abweichung für die Methylgruppen an N2 und N4 wird auf zusätzliche Koordination in K3, K4 und K5 und evtl. auch auf Fermi-Kontaktwirkungen bzw. Übertragung von Spindichte durch den Raum zurückgeführt. Die auffällige Abweichung der beiden Methylgruppen an C9 und C10 sollte nicht auf die Ungenauigkeit der Methode zurückzuführen sein, sondern auf die eingangs erwähnte Zusatzkoordination in K3 bzw. K5. In der Tabelle 11(s. S. 158) wird versucht, den Einfluß dieser Koordination zu charakterisieren. Die zusätzlichen Koordinationspunkte K3 und K5 werden etwa in der Barbituratebene und ungefähr in der Achse der C=O-Bindung von C1 bzw. C5, ca. $4,7 \text{ \AA}$ von den genannten Atomen entfernt, angenommen. Von diesem Punkt aus werden die Winkel und Abstände der Protonen bestimmt und nach der McConnell-Beziehung⁹⁰⁾ daraus relative Verschiebungszahlen berechnet. Da aus Symmetriegründen das Verschiebungsreagens mit gleicher Wahrscheinlichkeit in K3 und K5 angreift, ergibt sich für die beiden Methylgruppen an N2 und N4 sowie für die Protonen a,b an

C8 und c,d an C11 ein mittlerer Verschiebungswert (s.Tab.11 S. 158). Auf die beiden Methylgruppen an C9 und C10 wirkt ein negativer Verschiebungsbeitrag.¹¹⁵⁻¹²⁰⁾

Die Verschiebungszahlen sind, wie schon auf S.33f. dargelegt, relative Größen, da die Komplexbildungskonstanten in diesen Zentren unbekannt sind. Es ist möglich, bei Zweifachkoordination in weiter auseinanderliegenden Zentren das Verhältnis der Komplexbildungskonstanten aus dem Verschiebungsverhalten von Protonen, die von beiden Zentren unterschiedlich beeinflußt werden, zu bestimmen.⁸²⁾ Da hier jedoch mehrere, zudem noch nahe aneinanderliegende Zentren mit ihren Wirkungen interferieren und diese nur schwierig gegeneinander abzugrenzen sind, kann dieses Verhältnis hier nicht ohne weiteres ermittelt werden. Aus diesen Gründen enthält schon die Annahme des Hauptkoordinationspunktes einen gewissen Unsicherheitsfaktor, der sich auch auf die Lage des zweiten Koordinationspunktes, der ja die Mängel der ersten Koordination verbessern soll, auswirkt. Deshalb wird der Einfluß des zusätzlichen Koordinationszentrums mit einem empirischen Parameter gewichtet, der im Idealfall das Verhältnis der Komplexbildungskonstanten wiedergeben sollte. Aus den obengenannten Gründen kann er jedoch unter diesen Umständen dieses Verhältnis nicht richtig erfassen. In Tabelle 12(s. S. 159) ist die Zusatzkoordination bei der Verschiebungsstärke in der dargelegten Weise berücksichtigt. Auf diesem Wege läßt sich zwar das Zusammenwirken aller Zentren qualitativ richtig beschreiben und so die Konfiguration bestimmen, die quanti-

tativen Aussagen können dabei jedoch einen gewissen Fehler erhalten. Wie aus der Tabelle 12 (s. S.159) ohne weiteres ersichtlich ist, erhält man ohne Verschlechterung für die Signale a, b, c und d im Vergleich zu Tabelle 10 (s. S.158) eine deutliche Verbesserung der Übereinstimmung von Experiment und Modell für die Methylgruppen an C9 und C10, wenn man die Koordination in K3 und K5 berücksichtigt. Das Experiment bestätigt die Zuordnung der Signale um 2,57 ppm zu den Protonen a und b an C8 sowie des Signals um 2,77 ppm zu den Protonen c und d an C11. Als Konformation wird ein Halbsessel angenommen.



Da in 19b das N2 nicht substituiert ist, sollte der Beitrag des Koordinationszentrums K3 verstärkt wirksam werden. Diese Auswirkungen sollten in einem Verschiebungsexperiment untersucht werden. Im folgenden Diagramm sind die Verschiebungsstärken bei zunehmender Konzentration von Europiumbivalat zusammengestellt. In diesem Experiment werden die Signale der beiden Protonen c und d und die der Estergruppen mit unterschiedlicher Stärke verschoben, womit die Verschiedenheit der beiden Seiten des Cyclohexensystems

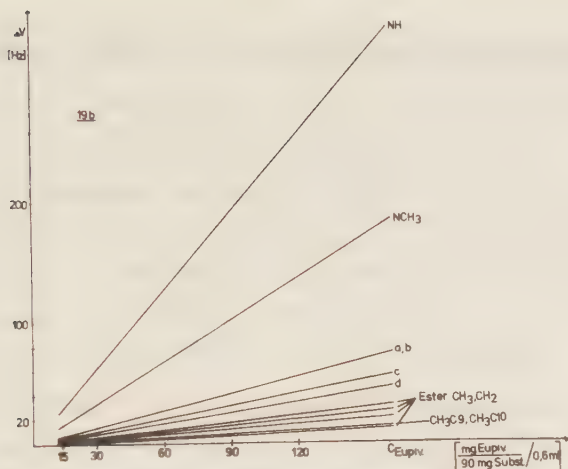
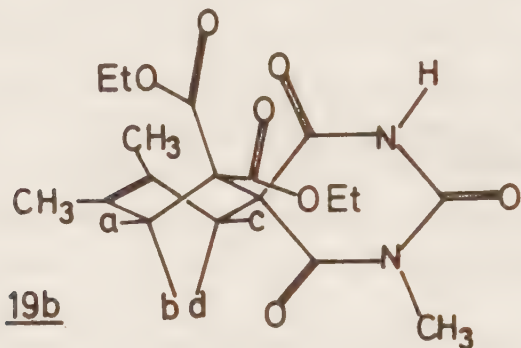


Abb. 29: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

bestätigt wird. Die weitgehend gleichartige Verschiebung der übrigen Signale in den beiden Experimenten und die beobachteten unterschiedlichen Verschiebungsstärken von c und d in der unmittelbaren Nachbarschaft der Barbituratstruktur bestätigt die Zuordnung in 19c. Da sich die für die Komplexierung verantwortlichen geminalen Estergruppen und die Carbonylgruppe an C1 sehr nahe kommen, wird als Hauptkoordinationszentrum ein Punkt K1-K2-K3, ca. 4,7 Å von den drei Carbonyl-C-Atomen entfernt, angenommen. In Tabelle 13 (s. S. 159) sind die von diesem Punkt aus gemessenen Werte mit den experimentellen Verschiebungsstärken in der üblichen Weise zusammengestellt. Wieder erkennt man gute Übereinstimmung im Bereich der Cyclohexenprotonen, jedoch zeigt sich, allerdings deutlich geringer als im Experiment 19c, eine Abweichung der Methylgruppen an C9 und

C10. Es wird daher analog zu 19c diese Erscheinung mit in K5 wirkender Zusatzkoordination erklärt (Tab. 14 und 15 S.159,160). Tabelle 15 ergibt für die angenommene Koordination sehr gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten. Als Konformation ergibt sich ein leicht



gespannter Halbsessel für den Cyclohexenteil; das Signal um 2,67 ppm wird den Protonen an C8, das um 2,75 ppm den Protonen an C11 zugeordnet. Damit wurden die Ergebnisse des Experiments 19c bestätigt und die Aussagekraft des Verfahrens bewiesen.

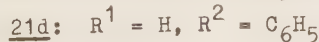
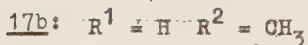
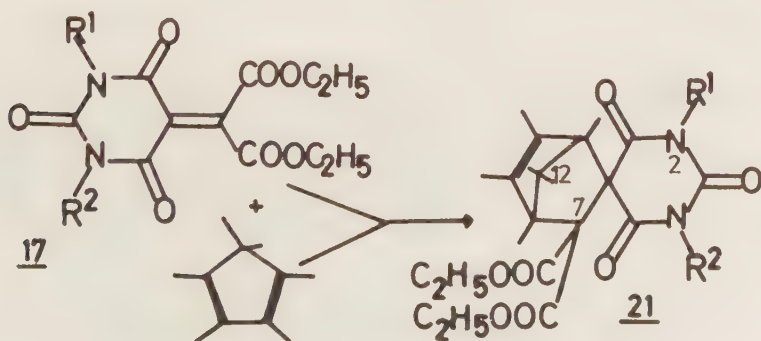
Mit den beiden Experimenten konnte gezeigt werden, daß es möglich sein sollte, die Konfiguration dieser Verbindungs-
klasse mit ihren nahe aneinanderliegenden Koordinations-
zentren durch Verschiebungsexperimente aufzuklären.

4.3. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT CYCLOPENTADIEN

4.3.1. Darstellung und Trennung

Die Reaktion von Dienophilen mit Cyclopentadien wurde wiederholt untersucht, eine Anzahl von Arbeiten beschäftigt sich mit Verfahren zur Strukturaufklärung der entstehenden Produkte.¹²²⁻¹³⁴⁾

Die Umsetzung von 17 mit Cyclopentadien verläuft glatt nach dem eingangs beschriebenen Verfahren (s. S.63). 17c reagiert spontan beim Lösen in Cyclopentadien unter kräftiger Erwärmung; 17b und 17d sind jedoch schwerer löslich; deshalb empfiehlt es sich, bis zur Lösung des Dienophils im Wasserbad zu erwärmen. Das Reaktionsprodukt von 17c mit Cyclopentadien, 2,4-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo(2,2,1^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (21c) erwies sich als einheitlich, während bei den Umsetzungen



von 17b und 17d jeweils Isomerengemische 21b und 21d entstehen. Die Trennung des Isomerenpaares 21b erwies sich als technisch schwierig. Bei der fraktionierenden Kristallisation konnten zwar verschiedenartige Fraktionen erhalten werden, ihre Reinigung konnte jedoch nicht leicht kernresonanzspektroskopisch verfolgt werden, da die Unterschiede zwischen den Isomeren sehr gering sind. Im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel "Merck", Benzol/Aceton 80/20) waren jedoch zwei eindeutig unterscheidbare Flecken zu erkennen, so daß die Isomere durch präparative DC getrennt wurden. 21d lieferte im gleichen Fließmittel ebenfalls zwei eindeutig getrennte Flecken. In diesem Falle erwies sich jedoch die präparative DC als unnötig, da die fraktionierende Kristallisation aus Äthanol schnell und kernresonanzspektroskopisch eindeutig verfolgbar die Isomerentrennung ermöglichte.

4.3.2. Infrarotspektren

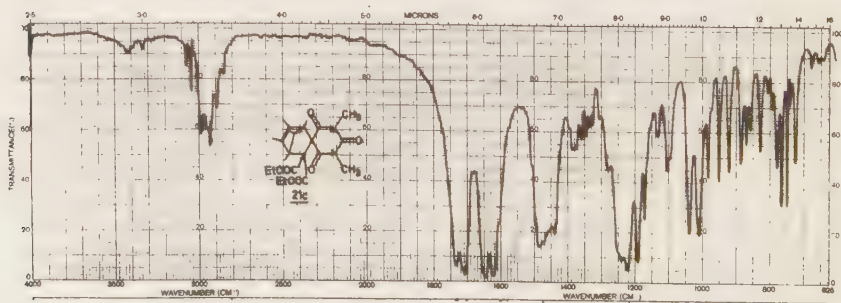


Abb. 30: Infrarotspektrum von 21c (KBr-Preßling)

Die IR-Spektren von 21 zeigen im Carbonylbereich einige Besonderheiten, die in der bicyclischen Struktur zu liegen scheinen. Die Carbonylbande um 1720 cm^{-1} , die asymmetrische C-O-C-Streckschwingung um 1210 cm^{-1} sowie die symmetrische um 1100 cm^{-1} beweisen das Vorliegen von Estergruppen. Die Lage der Carbonylbanden der Barbituratstruktur zeigt in diesem System jedoch Besonderheiten. So werden bei 21c deutlich drei Banden um 1620 , 1650 und 1735 cm^{-1} sichtbar, die den Barbiturat-C=O-Gruppen zuzuordnen sind. Die beiden Banden um 1620 und 1650 cm^{-1} erscheinen bei wesentlich tieferen Wellenzahlen als nach der Literatur³²⁻³⁴⁾ für Barbituratcarbonylgruppen zu erwarten ist. Schon in einfachen Spiransystemen (s. S. 9) wurde beobachtet,^{40) 41)} daß die Carbonylgruppen in der Nachbarschaft des Spiro-C-Atoms zu niedrigen Wellenzahlen verschobene Resonanzfrequenzen zeigen. Es erscheint denkbar, daß für die wesentlich größere Verschiebung in 21 den Einfluß des starren bicyclischen Systems verantwortlich zu machen ist.

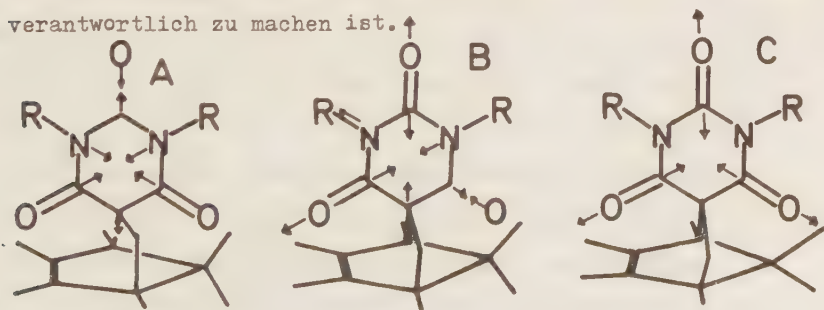


Abb. 31: Schwingungen "A", "B" und "C" der Barbitursäure
(nach Pinchas³⁴⁾)

Nach Pinchas³⁴⁾ werden die Absorptionen 1620 und 1650 cm^{-1} durch die Schwingungen "B" und "C" hervorgerufen, bei de-

nen die beiden Sauerstoffatome in den Bereich des bicyclischen Systems gelangen. Die Schwingung "A", die für die Absorption bei 1735 cm^{-1} verantwortlich ist, wird von diesem System nicht beeinflusst und liegt im erwarteten Bereich.

Die beobachteten Banden bestätigen die angenommene Struktur.

4.3.3. Massenspektren

Durch Untersuchung von 21b und 21c wurde die Fragmentierung abgeklärt. Beide zeigen ausgeprägte Molekülionen und lassen drei verschiedene Zerfallswege erkennen. Nach Abspaltung von Äthanol (46), die wahrscheinlich das bicyclische System zerstört, verläuft ein Weg unter Abspaltung von Ester- und Barbituratfragmenten, wobei keine Retro-Diels-Alder-Reaktion beobachtet wird. Diese wird jedoch nach Verlust einer Äthoxygruppe (45) und auch nach Abspaltung beider Äthoxygruppen erkennbar. Die Barbituratstruktur der erhaltenen Fragmente zerfällt unter Verlust von Isocyanaten.

Auch nach Abspaltung einer Äthylestergruppierung $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2$ (73) scheint sich eine Retro-Diels-Alder-Reaktion (-66) anzuschließen, der weitere Fragmentierungen der Ester- und Barbituratstrukturen folgen. Die Massenspektren lassen sich mit der angenommenen bicyclischen Spiranstruktur vereinbaren und bestätigen die Anwesenheit der intakten Barbituratstruktur.

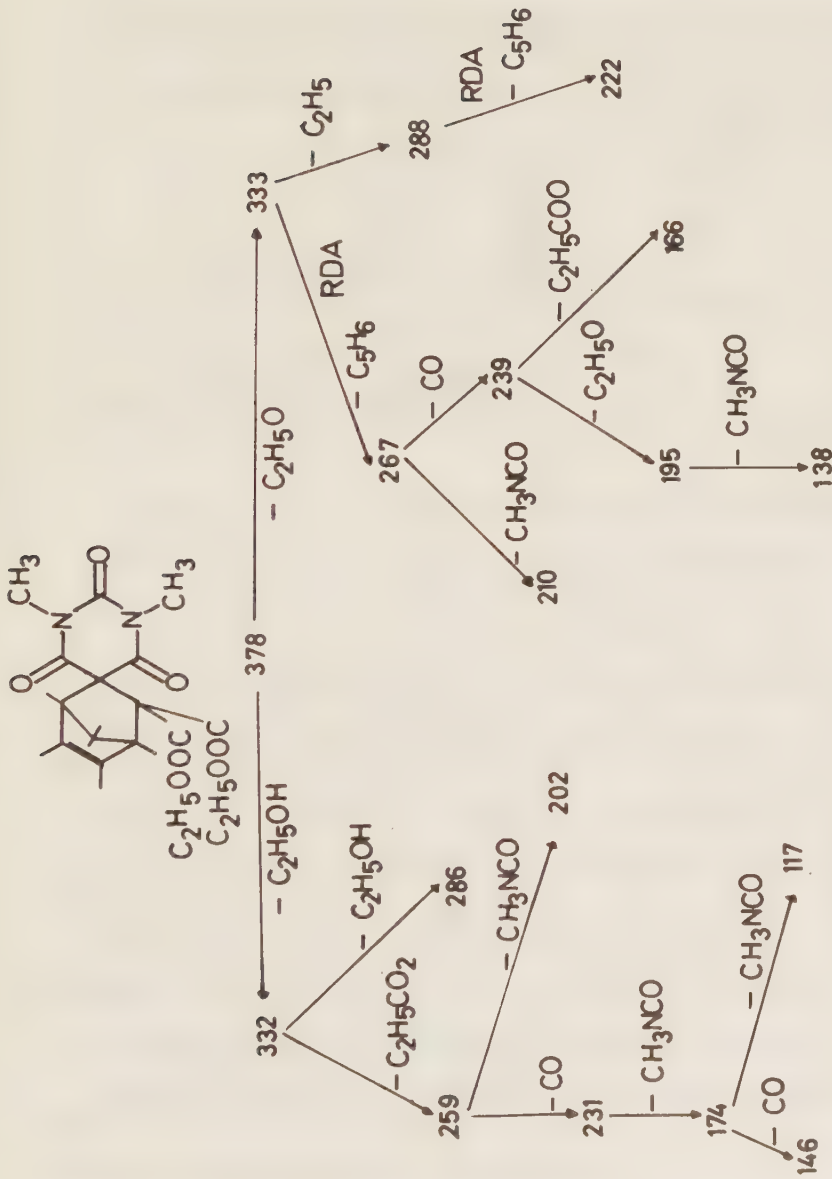


Abb. 52: Zerfallschema von 21c

4.3.4. Kernresonanzspektren

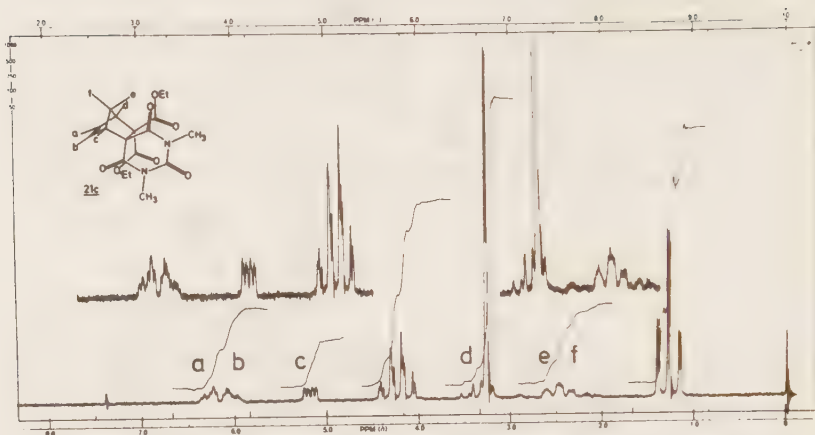
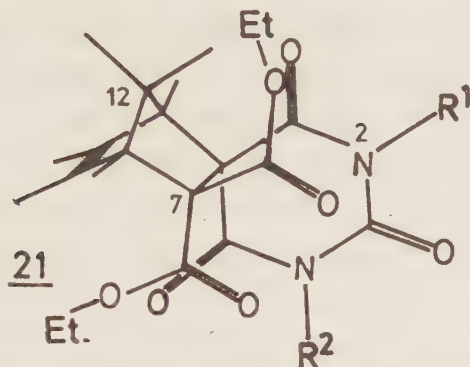


Abb. 33: ^1H -NMR-Spektrum von **21c**

(Zuordnung der Protonen aufgrund des Verschiebungsexperimentes s. Abb. 36)

Zur Strukturermittlung der Verbindungen **21** sind die Kernresonanzspektren ein unentbehrliches Hilfsmittel. In Tabelle 16 sind die Resonanzfrequenzen von **21b**, **21c** und **21d** zusammengestellt. Wie daraus ersichtlich ist, sind die Signale der beiden Äthylestergruppen in den meisten Fällen deutlich zu unterscheiden, wie auch die N-Methylgruppen in **21b** und **21c**. Die Konformation des bicyclischen Systems **21** ist infolge der Klammerung des Cyclohexensystems durch die Methylenbrücke weitgehend fixiert, woraus sich nur ein geringer Spielraum für Konformationsänderung ergibt. Das System hat in den Atomen C8 und C11 zwei chirale C-Atome, deren Konfiguration sich wechselseitig bedingt,

so daß sich nur zwei Antipoden ergeben. Ist die Barbitursäure unsymmetrisch substituiert, kommt in C6 ein weiteres chirales C-Atom hinzu, so daß in diesen Fällen zwei Diastereomere zu erwarten sind, deren Unterschied darin



besteht, daß der Substituent R^1 einmal auf der Seite der Methylenbrücke oder auf der Seite der Doppelbindung(R^2) des bicyclischen Systems steht. Die beiden Signale a und b bilden um 6,3 und 6,0 ppm ein AB-System mit der vicinalen Kopplungskonstanten $J_{ab} = 5-6$ Hz, sie werden den Protonen an der Doppelbindung zugeordnet, während die beiden Signale c um 5,15 ppm und d um 3,35 ppm von den an den tertiären C-Atomen C8 und C11 stehenden Protonen hervorgerufen werden. Die Signale e und f um 2,4 und 2,6 ppm mit der geminalen Kopplungskonstanten $J_{ef} = 16$ Hz sollten von den Protonen der Methylenbrücke hervorgerufen werden. Da sich in 21 die verschiedenen Anisotropiekegel von Ester- und Barbituratcarbonylgruppen gegenseitig durchdringen, ist die Zuordnung der Protonen zu den Signalen schwierig.

Tabelle 16

¹H-NMR-Spektren der 7,7-Diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-(5,6)bicyclo(2,2,1^{8,11})9-duodecan-1,3,5-triene 21 (ppm, CDCl₃)

	<u>21bI</u>	<u>21bII</u>	<u>21c</u>	<u>21dI</u>	<u>21dII</u>
a	6,32	6,30	6,30	6,18	6,27
b	6,03	6,05	6,03	5,70	5,97
c	5,22	5,17	5,13	5,05	5,10
d	3,37	3,32	3,33	3,30	3,30
e	2,58	2,57	2,57	2,65	2,63
f	2,40	2,37	2,38	2,42	2,30
N2 H(CH ₃ ,C ₆ H ₅)	9,20 ^a	3,28 ^h	3,33 ^h	9,63 ^a	7,33 ^g
N4 H(CH ₃ ,C ₆ H ₅)	3,23 ^h	10,13 ^a	3,30 ^h	7,30 ^g	9,80 ^a
CH ₂ Ester	4,27 ^b	4,27 ^b	4,27 ^b	4,27 ^b	4,25 ^f
CH ₃ Ester	1,28 ^c	1,28 ^d	1,28 ^e	1,30 ^c	1,28 ^d

a: Lage der NH-Signale konzentrationsabhängig

b: Die beiden Methylenprotonenpaare der Äthylgruppen
ergeben für das eine Paar ein scharfes, für das
andere ein aufgespaltenes Quartett (diastereotoper
Effekt)

c: Das Triplet ist nur schwach aufgespalten

d: Die Triplets liegen um 2 Hz auseinander

e: Zwei um 1 Hz unterschiedliche Triplets

f: Zwei Quartetts im Abstand von 3 Hz

g: Multiplett Phenylgruppe

h: Singulett Methylgruppe

4.3.5. Verschiebungsexperimente

Mit den Verbindungen 21 und ihrem bicyclischen System liegt ein Körper vor, dessen Protonen praktisch nach allen Richtungen des Raumes orientiert sind. Wegen der Starrheit des bicyclischen Systems sollten konformative Einflüsse auf die Stellung der Protonen von untergeordneter Bedeutung sein.¹³⁴⁾ Damit eignet sich diese Verbindungsklasse in besonderem Maße als Eichsubstanz für die hier verwendete Methode der Strukturaufklärung, bei der Verbindungen mit mehreren möglichen Koordinationszentren, deren Stärke durch unterschiedliche Substitution variiert ist, mit Verschiebungsreagenzien untersucht werden. Grundsätzlich sind wieder alle fünf Carbonylgruppen der Verbindungsklasse als Koordinationspunkte geeignet. Die beiden Estergruppen sollten, wie in Abb. 34 dargestellt, einen gemeinsamen Koordinationspunkt K1 ausbilden. Die C1-Carbonylgruppe bildet K2, C3 K3 und C5 K4. Sind die Stickstoffatome unsubstituiert, so sollte der Beitrag des jeweils benachbarten Zentrums K2 bzw. K4 zunehmen.

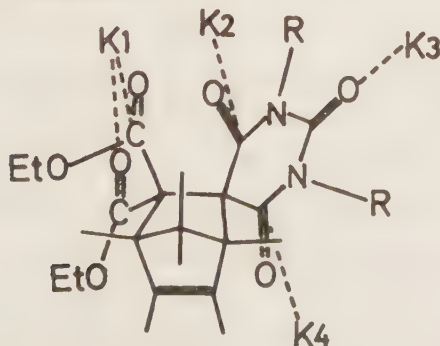


Abb. 34: Mögliche Koordinationspunkte in Verb. 21

In 21c sollte der Beitrag des Koordinationspunktes K1 am größten sein, die Beiträge von K2 und K4 sind wegen der Substitution an N2 und N4 nur gering zu veranschlagen. Das Verschiebungsverhalten bei zunehmender Reagenzkonzentration ist im folgenden Diagramm dargestellt.

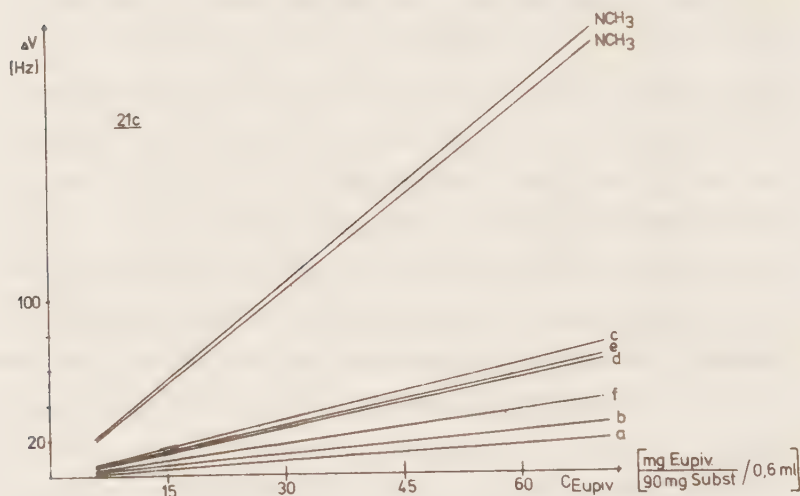


Abb. 35: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Auffällig ist die unterschiedliche Verschiebung der N-Methylgruppen. Signal c wird stärker verschoben als d, e stärker als f und b stärker als a. Die erstgenannten sollten also näher an K1 stehen als die letzteren. Besonders gering ist die Verschiebungstärke der Protonen a und b. Alle Esterprotonen, die aus Übersichtlichkeitsgründen nicht im Diagramm dargestellt sind, weisen posi-

tive Verschiebungswerte auf.

In Tabelle 17 (s. S. 160) sind die von K1 aus gemessenen Abstände und Winkel sowie Verschiebungsstärken und berechnete Abstände in der vorher beschriebenen Weise zusammengefaßt (s. S. 72). Die geringe Differenz zwischen berechneten und gemessenen Werten bestätigt den Hauptkoordinationspunkt K1, nur die Abweichung der Protonen a und b ist beträchtlich. Diese Erscheinung wird auf das Wirken von K4 zurückgeführt. K4 wird ca. $4,7 \text{ \AA}$ von C5 und ca. $6,8 \text{ \AA}$ von C3 entfernt angenommen. In Tabelle 18 (s. S. 160) sind die von diesem Punkt ausgehenden Einflüsse zusammengefaßt. Sie weist für die Protonen a und b einen negativen Beitrag aus. Diese Werte wurden in der beschriebenen Weise zur Verbesserung der Verschiebungsstärken verwendet (s. Tab. 19, S. 161). Durch die Berücksichtigung der Zusatzkoordination in K4 wird die Übereinstimmung von Modell und berechneten Werten deutlich verbessert. Das Shiftexperiment bestätigt damit die in Tabelle 16 vorgenommene Zuordnung. In der folgenden Abb. 36 sind die Signale des Kernresonanzspektrums von Abb. 33 den Protonen zugeordnet.

Das Verschiebungsverhalten von 21c wird hauptsächlich von der Koordination in K1 bestimmt. In den übrigen Verbindungen 21 ist jeweils nur ein Stickstoff substituiert. Die dem unsubstituierten Stickstoff benachbarte Carboxylgruppe wird, wie bei 19b gezeigt werden konnte, als Komplexligand stärker wirksam und bestimmt das Verschiebungsverhalten der benachbarten Protonen. Aus diesem

Einfluß soll auf die Art der Substitution geschlossen werden.

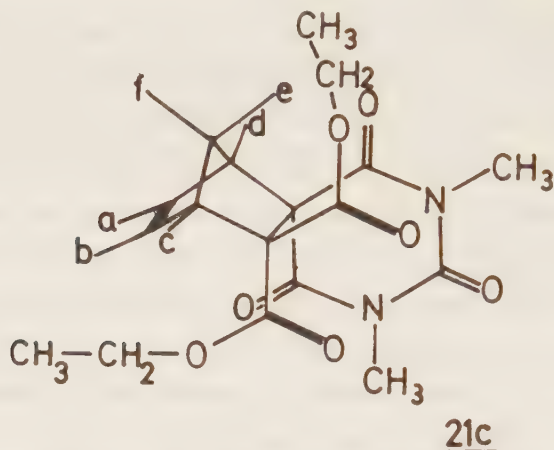


Abb. 36: Zuordnung der Kernresonanz-Signale von Abb. 33 zu den Protonen von 21c als Ergebnis des Verschiebungsexperiments

Das Verschiebungsverhalten der Protonen von 21bI ist aus dem Diagramm in Abb. 37 zu ersehen.

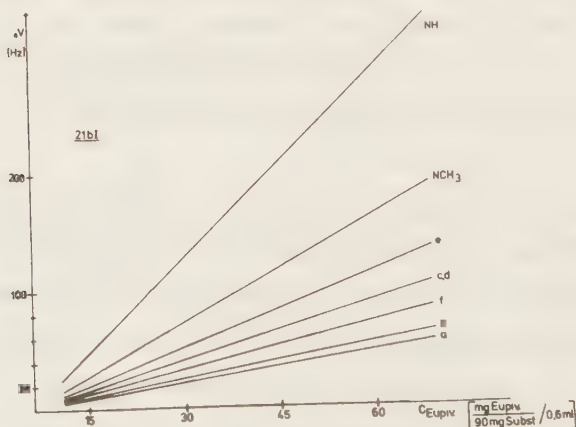


Abb. 37: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Auffällig ist die starke Verschiebung des Protons e und die relativ großen Verschiebungsstärken von a und b. Die Lage des Koordinationspunktes K1 sollte sich durch die unterschiedliche Substitution nicht verändert haben, deshalb bleiben auch die Modellabstände in Tabelle 20 (s. S. 161) die gleichen wie im vorherigen Experiment, während sich die Verschiebungsstärken und daraus abgeleiteten Größen verändern. Die Werte von Tabelle 20 bestätigen die Annahme, daß die Hauptkoordination in K1 stattfindet. Die Abweichung der Protonen d, e und f weist auf die Wirkung eines zusätzlichen Koordinationszentrums K2 hin. Dies wird 4,7 Å von C1 und ca. 7,3 Å von C3 angenommen. In Tabelle 21 (s. S. 161) sind die von diesem Koordinationszentrum ausgehenden Einflüsse zusammengefaßt und in Tabelle 22 (s. S. 162) in der beschriebenen Weise berücksichtigt. Die gute Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten bei Berücksichtigung der Zusatzkoordination in K1 bestätigt die Annahme, daß es sich bei dem Isomer 21bI um die an N4 methylierte Verbindung handelt (s. Abb. 39 S. 91)

Die Untersuchung der Isomere 21d in einem Verschiebungsexperiment erschien interessant, da wegen der Raumerfüllung der Phenylgruppe die Koordinationspunkte K2 bzw. K4 in ihrer Nachbarschaft wesentlich stärker sterisch behindert werden sollten als durch die Methylgruppe. Auf diese Weise könnte der Einfluß dieser Zusatzkoordinaten im Vergleich mit den methylsubstituierten 21bI und 21bII sichtbar gemacht werden. In Abb. 38 ist das Ver-

schiebungsverhalten von 21dI dargestellt.

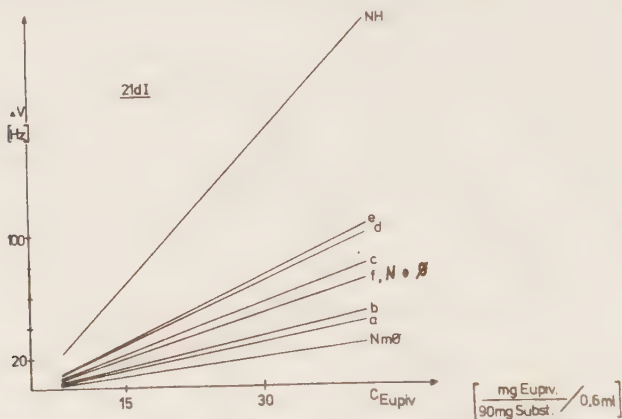
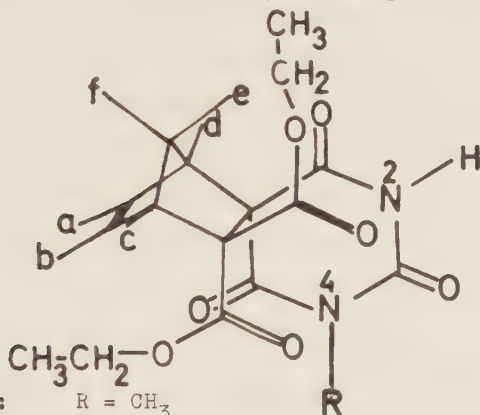


Abb. 38: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Das Verschiebungsverhalten von 21dI unterscheidet sich vom Experiment 21bI nur durch relativ größere Verschiebungswerte für das Signal d. Auch eine der Estermethylen-
gruppen, aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt, weicht in ihrem Verschiebungsverhalten gegenüber 21bI ab. Sie zeigt negative Verschiebungswerte, während eine der Estermethylen-
gruppen nicht erkennbar verschoben wird. Es scheint, daß die Lage des Koordinationspunktes K1 sich wegen der sterischen Hinderung einer Estergruppe durch die Phenylgruppe deutlich von dem in den methylsubstituierten Verbindungen 21bI und 21c verwandten unterscheidet. K1 wird 4,7 Å von den Malonester-C-Atomen und 5,8 Å vom C3 entfernt angenommen. In der beschriebenen Weise ist die Tabelle 25 (s. S. 163) erstellt worden, die mit dem

gleichen Koordinationszentrum K2 wie in 21bI korrigiert wurde. Die damit erhaltene Tabelle 26(s. S.163) zeigt gute Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten, so daß eine Zusatzkoordination in K2, die für ein freies Barbituratproton in N2 spricht, bestätigt wird; damit ist die Phenylgruppe am N4 plaziert.



21bI: R = CH₃

21dI: R = C₆H₅

Abb. 39: Konfiguration von 21bI und 21dI als Ergebnis der Verschiebungsexperimente

Trotz der erkennbaren Unterschiede im Verschiebungsverhalten von 21bI und 21dI konnte mit der verwendeten Methode die Wirkung des schwachen Zusatzkoordinationszentrums K4 nicht erfaßt werden.

Zur Bestätigung der in den beiden Verschiebungsexperimenten 21bI und 21dI angenommenen Struktur, die sich auf die zu beobachtende Koordination in K2 mit ihrer Wirkung auf das Proton e stützt, wurden 21bII und 21dII in gleicher Weise untersucht. Da in diesen Verbindungen Koordi-

nation in K4 zu erwarten ist, sollte sich der Einfluß dieser Zusatzkoordination auf die beiden Protonen a und b an der Doppelbindung auswirken. Das Diagramm in Abb. 40 gibt das Verschiebungsverhalten der Protonen von 21bII wieder.

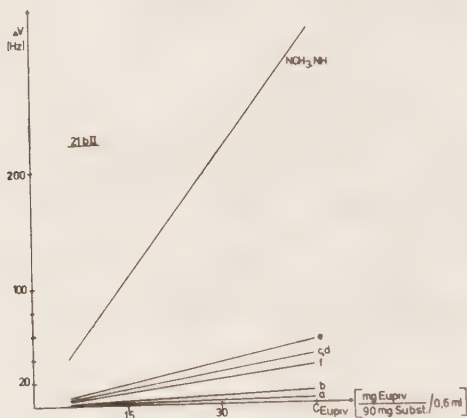


Abb. 40: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Wieder verschiebt sich das Signal e stärker als die Protonen c und d, auffällig gering ist die Verschiebung der Protonen a und b. Die Esterprotonen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt, sie weisen nur positive Verschiebungswerte auf. Es wird wieder der gleiche Hauptkoordinationspunkt K1 wie in den vorherigen Experimenten 21c und 21bI angenommen, so daß in Tabelle 23 (s. S. 162) nur die Verschiebungsstärken und die daraus berechneten Größen verändert sind. Der Vergleich dieser

Tabelle mit der Tabelle 17 (21c) zeigt, daß in beiden Experimenten der gleiche Fehler, in 21c jedoch dem Betrag nach kleiner, auftritt. Dieser Fehler läßt sich mit der gleichen Zusatzkoordination im Zentrum K4 korrigieren, nur ist hier die Gewichtung dieses Beitrags höher. Tabelle 24 (s. S.162) zeigt, daß dadurch gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten erzielbar ist. Damit ist die Annahme bestätigt, daß es sich bei 21bII um das Isomer handelt, das an N2 methyliert ist, während N4 das Proton trägt (s. Abb.42 S. 94).

Die Verschiebungsstärken der Protonen von 21dII sind in Abb. 41 als Funktion der Europiumpivalatkonzentration dargestellt.

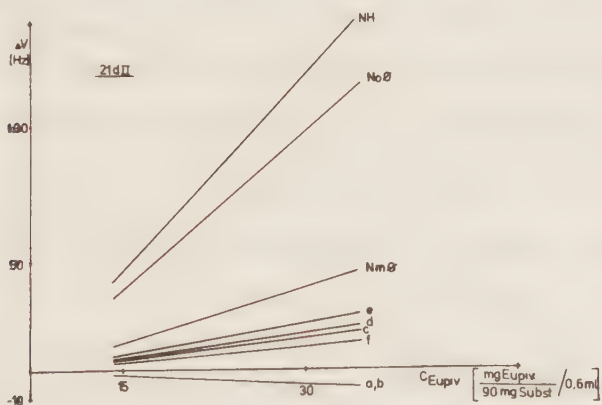
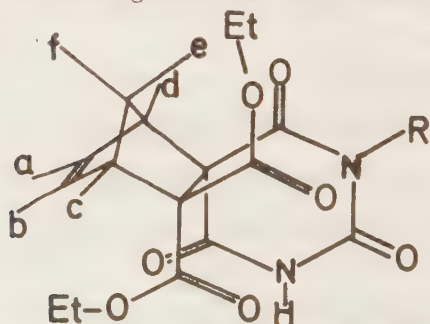


Abb. 41: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Das Verschiebungsverhalten ähnelt dem von 21bII, nur die Protonen a und b weichen markant ab, sie zeigen negative Verschiebungswerte! Die Esterprotonen, aus Gründen der

Übersichtlichkeit nicht dargestellt, zeigen nur positive Verschiebungswerte.

Es stellte sich heraus, daß als Hauptkoordinationspunkt K1 der gleiche wie in den Experimenten 21c und 21d geeignet ist. Diese Tatsache wird mit der größeren Entfernung der Methylenbrücke vom Phenylsubstituenten erklärt. Tabelle 27 (s. S. 163) ist unter der Annahme einer Hauptkoordination in K1 in der beschriebenen Weise zusammengestellt. Von allen fünf Experimenten zeigt sich in diesem Falle am offensichtlichsten das Wirken der zusätzlichen Koordination in K4. Dieser Koordinationspunkt mußte, um optimale Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten zu erhalten, geringfügig anders als in 21bII, da 4,7 Å von C5 und ca. 6,9 Å von C3 entfernt, angenommen werden. Tabelle 28 (s. S. 164) gibt den Einfluß dieses Zentrums wieder. Unter Berücksichtigung des Einflusses von K4 auf die Verschiebungsstärke wurde Tabelle 29 (s. S. 164) erstellt. Die gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die



21bII: R = CH₃

21dII: R = C₆H₅

Abb. 42: Konfiguration von 21bII und 21dII als Ergebnis der Verschiebungsexperimente

angenommenen Koordinationen und damit die Struktur von 21dII, in der das N4 das freie Proton trägt, während die Phenylgruppe an N2 steht.

Wie die Auswertung der Verschiebungsexperimente 21 zeigt, ist es möglich, Verschiebungsexperimente zur Strukturaufklärung von polyfunktionellen Verbindungen, deren Carbonylgruppen als Koordinationspunkte für Shiftreagenzien wirken können, heranzuziehen. Es war in diesen Experimenten leider nicht möglich, alle fünf Experimente mit einheitlichen Koordinationspunkten zu interpretieren. Anscheinend ist die räumliche Ausdehnung der Phenylgruppe so groß, daß sie nicht nur den Zugang zu den Koordinationspunkten erschwert, sondern darüberhinaus auch noch auf die Konformation des bicyclischen Systems Einflüsse ausübt. Eine andere Erklärung, daß die Stärke der Koordinationspunkte infolge der unterschiedlichen Substitution geändert wird, muß ebenfalls in Betracht gezogen werden. Die geringen Unterschiede in der Lage der Koordinationspunkte in den Experimenten 21c und 21b einerseits und 21d andererseits sind für die Konfigurationsermittlung unerheblich, diese Veränderung führte nur zu einer merklich besseren Übereinstimmung von gemessenen und berechneten Werten.

Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß in 21dII (s. S. 93) negative Verschiebungswerte für die Protonen an C9 und C10 beobachtet werden. Durch diese Erscheinung wird die Annahme in den Experimenten 19 gestützt, daß die geringen Verschiebungswerte der Substituenten an den genannten C-Atomen auf der Addition zweier Verschie-

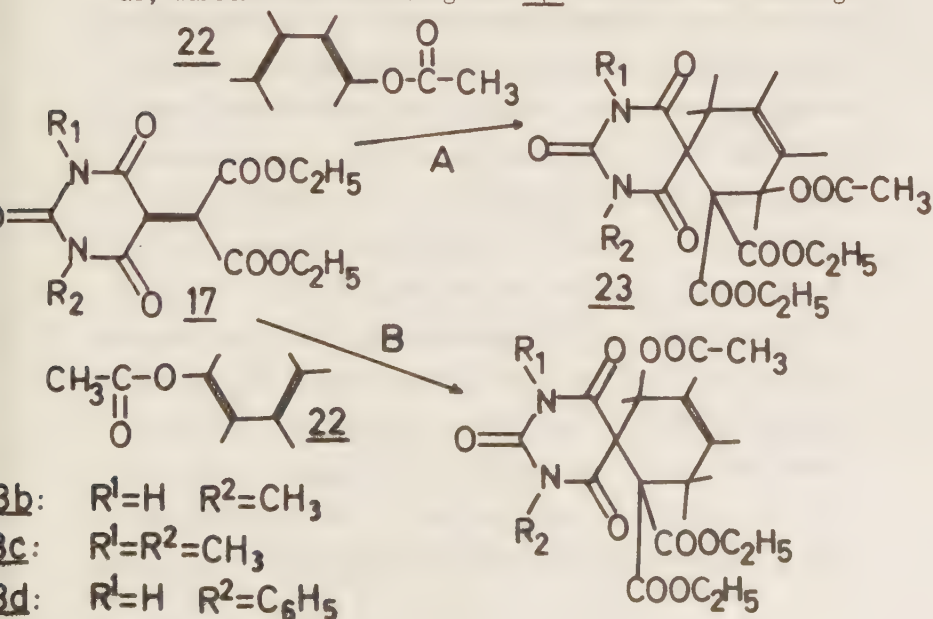
bungsbeiträge mit entgegengesetzten Vorzeichen beruht. Dieser Effekt spielt auch in den folgenden Verschiebungsexperimenten eine wichtige Rolle.

Es wurde nicht versucht, das Verschiebungsverhalten der N-Substituenten quantitativ zu erfassen. Deren große Verschiebungsstärke, die nicht mit den angenommenen Koordinationszentren allein erklärt werden kann, sollte wesentlich auf Mehrfachkoordinationen an den Carbonylgruppen an C1, C3 und C5 zurückzuführen sein. Jedoch könnten in den untersuchten Systemen auch direkte Fermi-Kontakt-Wechselwirkungen mit dem Europium einen namhaften Beitrag zur Verschiebungsstärke dieser Substituenten leisten.⁹⁴⁻⁹⁸⁾ Auch die Übertragung von Spindichte durch den Raum ist als Erklärung für diese Beobachtung denkbar.⁹⁸⁾⁹⁹⁾

4.4. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT ACETOXYBUTADIEN

4.4.1. Darstellung und Trennung

Schon Alder und Schumacher und eine Reihe anderer Autoren^{125) 133) 135-138)} beschäftigten sich mit den Reaktionen von Dienophilen mit Acetoxybutadien (22) und anderen unsymmetrischen Dienen sowie mit den Möglichkeiten, die entstehenden Produkte zu trennen und ihre Struktur aufzuklären. Die Umsetzung von 17b, 17c und 17d mit 1-Acetoxybutadien 22¹³⁹⁾¹⁴⁰⁾ verläuft weniger heftig als die vorher beschriebenen Diels-Alder-Reaktionen. Beim Lösen von 17b und 17c in dem Dien 22 ist nur noch geringe Erwärmung zu bemerken, die Reaktion läuft aber freiwillig ab, während die Auflösung von 17d nur noch bei kräftiger



Erwärmung gelingt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Lösen des Dienophils noch für kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit Äthanol versetzt. Je nach Orientierung des Acetoxybutadiens zum Dienophil, im Reaktionsschema als Weg A und B dargestellt, sind wenigstens zwei verschiedene Produkte möglich. Bei der Umsetzung von 17c erhält man ein einheitliches 2,4-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion 23c. 17b liefert ein Isomerengemisch, während bei 17d dagegen ein einheitliches Produkt auskristallisiert. Die Trennung der Isomeren 23b ist sehr problematisch. Die beiden Isomere unterscheiden sich derart wenig, daß es Schwierigkeiten bereitet, die Existenz beider nachzuweisen. Dieser Nachweis gelingt weder infrarotspektroskopisch noch über die Schmelzpunktbestimmung. Es zeigt sich, daß die Schmelzpunkte der reinen Isomere 23bI und 23bII nur um zwei Grad auseinanderliegen, der Mischschmelzpunkt 1:1 zeigt nur eine Depression um zwei Grad unter den niedrigeren Schmelzpunkt. Auch im Kernresonanzspektrum unterscheiden sich die beiden nur in zwei Signalen erkennbar, den beiden NH-Signalen und den Signalen der Methylgruppen der Äthylester. Die Lage der NH-Signale ist konzentrationsabhängig, sie unterscheiden sich um ca. 10 Hz in ihren Resonanzfrequenzen. Die Methylgruppen des Äthylesters zeigen bei 23bI eine deutliche Aufspaltung von 3 Hz, während sie in 23bII ein unscharfes Triplet bilden. So wird leicht verständlich, daß die Reinheit eines Isomers nicht ohne zusätzliche Hilfsmittel

nachweisbar ist, vor allem, wenn die Verunreinigung des einen Isomers durch das andere im Bereich unter 15% liegt. Der Beweis für die Reinheit eines Isomers läßt sich durch ein Verschiebungsexperiment führen, da sich das Verschiebungsverhalten der Signale der Isomere 23bI und 23bII deutlich unterscheidet. Es gelang, 23bI durch wiederholte fraktionierende Kristallisation mit anschließender präparativer Dünnschichtchromatographie zu reinigen. 23bII wurde bei der fraktionierenden Kristallisation in der Mutterlauge angereichert, wiederholte Rechromatographie der Mutterlauge (Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20) unter Verwerfen der höherlaufenden Komponente führte zu reinem 23bII. Bei der Kristallisation von 23d fällt aus Äthanol eine einheitliche Verbindung aus. Die Mutterlauge wurde dünn-schichtchromatographisch auf das Vorhandensein weiterer Isomere 23d untersucht. Es wurde in sehr geringer Menge ein weiteres Produkt gefunden, dessen Stereochemie jedoch in einem Verschiebungsexperiment nicht geklärt werden konnte.

4.4.2. Infrarotspektren

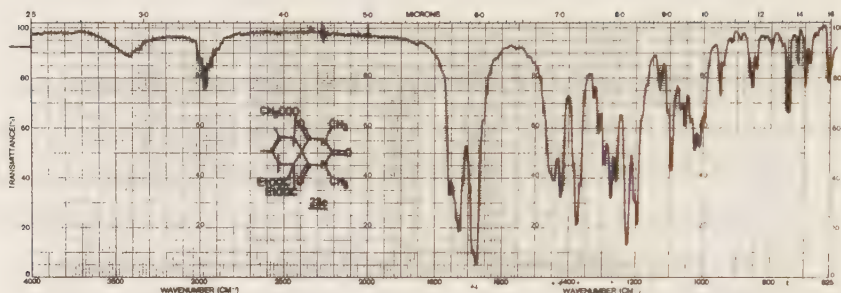


Abb. 43: Infrarotspektrum von 23c (KBr-Preßling)

Die Verbindungen 23 zeigen im Bereich zwischen 1760 und 1650 cm^{-1} sieben verschiedene Banden. Die Banden um 1735 cm^{-1} werden nach Vergleich mit der Lage der CO-Absorption von 20 (s. S. 68) der Acetyl-CO-Gruppe zugeordnet, die Banden um 1725 und 1740 cm^{-1} den Estergruppen. Die Banden um 1760, 1685 und 1675 cm^{-1} weisen auf die intakte Barbituratstruktur hin. Die Spektren zeigen um 1200 cm^{-1} drei Banden (1195, 1205 und 1225 cm^{-1}), die den asymmetrischen C-O-C-Streckschwingungen, und zwei um 1095 und 1110 cm^{-1} , die den symmetrischen der drei Esterstrukturen zugeordnet werden. Die Lage der beiden C=O-Banden um 1685 und 1675 cm^{-1} deutet auf eine Spiranstruktur hin.

4.4.3. Massenspektren

Der Zerfallsweg von 23 wurde an den unterschiedlich substituierten 23b und 23c studiert, durch Vergleich der Fragmentierungsschritte konnte der Zerfall detailliert verfolgt werden. Die Verbindungen 23 zeigen ein sehr **schwaches** Molekülion. Nach Abspaltung der Acetylgruppe fragmentieren die Estergruppen, dann die Barbituratstruktur. Auch die Abspaltung der kompletten Barbituratstruktur läßt sich auf diesem Wege beobachten. Auf dem anderen Weg verliert das Molekül eine Äthoxylgruppe (45), worauf sich die Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Abspaltung von Butadienolacetat (112) bzw. die Abspaltung der Acetylgruppe als Keten (42) anschließen (s. Zerfallschema Abb. 44). Anscheinend läßt sich vom Fragment 337 aus nach der Eliminierung der zweiten Äthoxylgruppe (45) eine Retro-Diels-Alder-Reaktion, Abspaltung von Butadienol (70), beobachten. Im weiteren Verlauf des Zerfalls läßt sich die Fragmentierung der Ester- bzw. Barbituratstruktur beobachten. Das Fragmentierungsverhalten von 23 bestätigt die angenommene Spiranstruktur.

4.4.4. Kernresonanzspektren

In dem Spiransystem 23 kann, bedingt durch die Stellung des Acetoxybutadiens 22 zum Dienophil 17, die Acetoxygruppe entweder am C8 (A in Abb. 45) oder C11 (B in Abb. 45) des Cyclohexenteils lokalisiert sein. In beiden isomeren Produkten A und B hätte das Spiransystem in dem C-Atom, das die Acetoxygruppe trägt, ein chirales Zentrum, so daß für jedes der Diastereomere 23 ein Enantiomerenpaar existieren sollte. Da sich jedoch nur ein einheitliches Produkt 23 nachweisen läßt, entsteht offensichtlich sehr überwiegend nur eines der beiden möglichen Diastereomeren A oder B, wobei es sich mit einfachen kernresonanzspektroskopischen Methoden nicht feststellen läßt, um welches es sich dabei handelt.

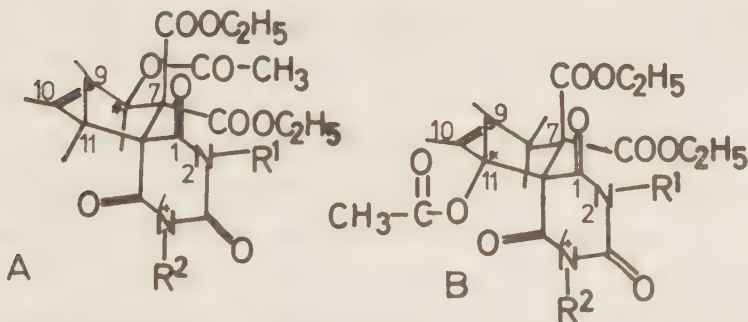


Abb. 45: Mögliche Isomere von 23

Sind in den in Abb. 45 dargestellten Isomeren die Substituenten R^1 und R^2 verschieden wie in 23b und 23d, so kommt in

C6 ein neues chirales C-Atom hinzu und es entstehen sowohl aus A als auch aus B jeweils zwei Diastereomere, deren Trennung möglich sein sollte. Durch die Acetoxygruppe an C11 werden, unabhängig von ihrer Orientierung, die beiden Seiten des Cyclohexensystems unterschiedlich, was zur Folge hat, daß die Substituenten an N2 und N4 unterscheidbar werden sollten.

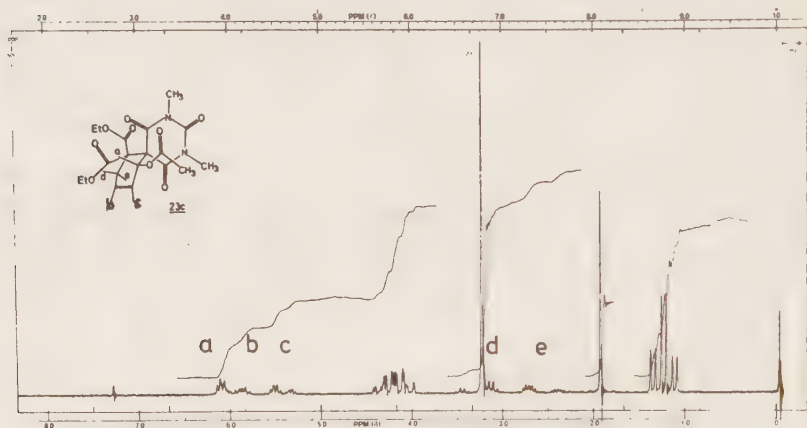


Abb. 46: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **23c**

(Zuordnung nach den Ergebnissen des Verschiebungsexperimentes von Abb. 49 S.110)

Das Signal der beiden N-Methylgruppen von **23c** ist jedoch trotz des erwähnten Unterschiedes weder im 60 MHz- noch im 100 MHz-Spektrum aufgespalten. Dagegen zeigen die Methylengruppen der Äthylestergruppierungen eine komplizierte Aufspaltung, die auf die chemisch unterschiedliche Umgebung dieser diastereotopen Protonen zurückgeführt wird.

Das Aufspaltungsmuster ist im 60- und 100 MHz-Spektrum unterschiedlich, es handelt sich also um einen feldabhängigen Effekt. Auch die Estermethylgruppen zeigen eine deutliche Aufspaltung. Die beiden Protonen an der Doppelbindung b und c zeigen ein AB-System mit der vicinalen Kopplungskonstanten $J_{bc} = 10$ Hz. Das Proton a (s. Tabelle 30 S. 107) zeigt nur kleine Kopplungskonstanten, es hat mit b eine kleinere und mit c eine etwas größere, woraus geschlossen werden könnte, daß a und c benachbart sind. Die Signale d und e bilden ebenfalls ein AB-System mit der geminalen Kopplungskonstanten $J_{de} = 18$ Hz. Aufgrund der größeren Kopplungskonstanten mit b sollten d und e in der Nachbarschaft von b stehen. Doppelresonanzexperimente bestätigten diese Zuordnungen. Eine Aussage darüber, ob das Proton a in der Nachbarschaft der Ester- oder Barbituratstruktur steht, ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich. Überraschend gering ist der Unterschied der Kernresonanzspektren von 23bI und 23bII. Die Spektren unterscheiden sich augenfällig nur in zwei Signalen, dem der Estermethylgruppe und dem NH-Signal. In 23bI erscheint das NH-Proton bei höherem Feld und die Estermethylgruppen zeigen zwei deutlich getrennte Triplets im Abstand von 3 Hz im 60 MHz-Spektrum; während in 23bII das NH-Signal bei tieferem Feld in Resonanz geht, ist hier die Estermethylgruppe zwar verbreitert, jedoch nicht erkennbar aufgespalten. In beiden Verbindungen zeigen auch die Estermethylengruppen verschiedene komplizierte Aufspaltungsmuster, die jedoch zur Unterscheidung nicht brauchbar sind. In 23d ist das Proton a im

Vergleich zu den anderen Verbindungen 23 (s. Tabelle 30) deutlich entschirmt, was auf den Anisotropieeffekt des N-Phenylsubstituenten zurückgeführt werden könnte. Diese Erscheinung könnte mit einigem Vorbehalt den Schluß zulassen, daß die Phenylgruppe am N2 lokalisiert ist. Für eine Zuordnung der Isomere 23b liefern die Kernresonanzspektren allein jedoch keine brauchbaren Anhaltspunkte.

Tabelle 30

Kernresonanzspektren der 7,7-Diäthoxycarbonyl-11-acetoxy-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trione 23 (CDCl₃, ppm)

	<u>23bI</u>	<u>23bII</u>	<u>23c</u>	<u>23d</u>
a	6,17	6,18	6,13	6,27
b	6,00	6,02	6,00	5,97
c	5,57	5,59	5,50	5,62
d	3,28	3,28	3,25	3,20
e	2,67	2,67	2,67	2,67
NCH ₃ (Phenyl)	3,27	3,28	3,27	7,33 ^z
NH	9,23 ^t	9,43 ^t	----	9,20 ^t
OAc	2,03	2,02	1,98	2,13
Ester-CH ₂	4,23 ^u	4,27 ^u	4,20 ^u	4,28 ^v
Ester-CH ₃	1,28 ^w	1,28 ^x	1,27 ^w	1,28 ^y

t: NH-Signale konzentrationsabhängig

u: Diastereotoper Effekt bewirkt deutliche Aufspaltung einer der beiden Methylengruppen

v: Stark verbreiterte Methylengruppen, jedoch keine Aufspaltung bemerkbar

w: Triplets liegen um ca. 3 Hz auseinander

x: Triplett stark verbreitert, keine Aufspaltung sichtbar

y: Scharfes Triplett ohne Andeutung einer Aufspaltung

z: N-Phenylgruppe stark aufgespalten

4.4.5. Verschiebungsexperimente

Zur Klärung der Struktur von 23 wurden die Verbindungen in Verschiebungsexperimenten untersucht. Dabei mußten zwei Fragen geklärt werden: die Art der Substitution des Cyclohexensystems, d. h., die Unterscheidung zwischen den möglichen Isomeren A und B von 23 (s. Abb. 45 S. 103) und die Art der Substitution an den Stickstoffen N2 und N4. In 23 sind sechs Carbonylgruppen vorhanden, die alle als Koordinationspunkte wirken könnten und von denen die beiden Carbonylgruppen der geminalen Estergruppen ein gemeinsames Zentrum ausbilden sollten. Wieder soll versucht werden, den Beitrag der Carbonylgruppen in C1 und C5 durch unterschiedliche Substitution zu verändern.

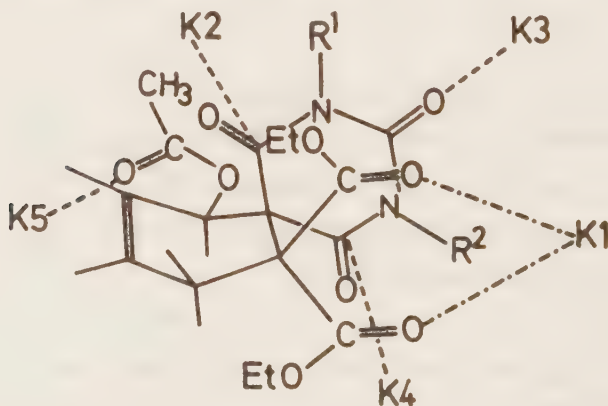


Abb. 47: Lage der Koordinationspunkte in 23

Als erstes wurde 23c untersucht, da das Verschiebungsverhalten hier am leichtesten zu interpretieren sein sollte. Das Verschiebungsverhalten ist in Abb. 48 dargestellt.

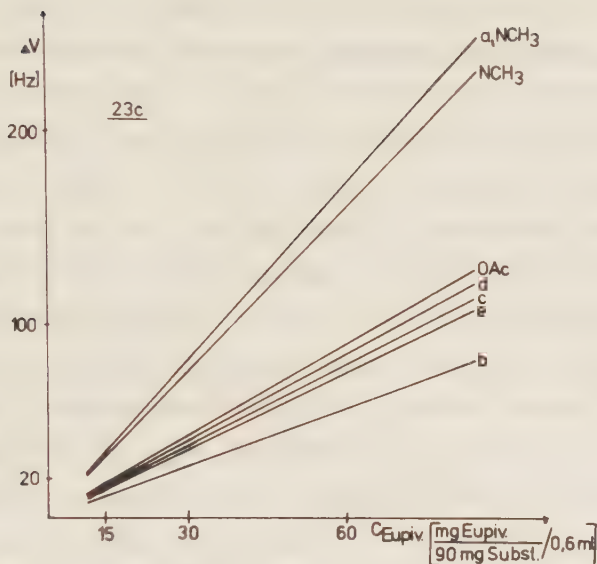


Abb. 48: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Es fällt auf, daß das **Signal a** extrem stark verschoben wird, auffällig schwach dagegen das **Signal b**; alle Esterprotonen, die aus Übersichtlichkeitsgründen nicht aufgenommen sind, weisen positive Verschiebungsstärken auf. Aufgrund des beobachteten Verschiebungsverhaltens wird der Hauptkoordinationspunkt K1 analog zu den Experimenten 19 und 21, ca. 4,7 Å von den beiden Estercarbonylgruppen in C7 und 4,95 Å vom C1 entfernt, angenommen. In der beschriebenen Weise wurde aus Modellabständen und -winkeln sowie den Ergebnissen des Verschiebungsexperiments Tabelle 31 (s. S. 164) erstellt. Bei Berücksichtigung dieses einen Koordinationspunkts wird für die Protonen a, b und c eine deutliche Ab-

weichung zwischen gemessenen und berechneten Werten gefunden. Dieser Effekt wird auf das Wirken des Koordinationszentrums K5 zurückgeführt, das 4,7 Å vom Carbonyl-C-Atom der Acetylgruppe und 5,95 Å vom C1 entfernt angenommen wird. Tabelle 32 (s. S. 165) gibt die von diesem Zentrum zu erwartenden Einflüsse wieder. Die Einflüsse des Koordinationszentrums K5 werden bei den Verschiebungsstärken der Tabelle 33 (s. S. 165) berücksichtigt und die befriedigende Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die angenommene Struktur. Das Ergebnis des Verschiebungsexperiments läßt sich nur unter der Annahme, daß die Acetoxygruppe am C11 steht, interpretieren. Auch eine Aussage über die Konformation von 23c ist möglich, die Acetoxygruppe scheint äquatorial am Cyclohexensystem zu stehen. Die Protonen a und c sind benachbart, das Proton b den Methylenprotonen d und e. Proton d hat eine mehr äquatoriale Vorzugsstellung, e eine mehr axiale, es steht in entgegengesetzter Richtung wie das ebenfalls axiale Proton a.

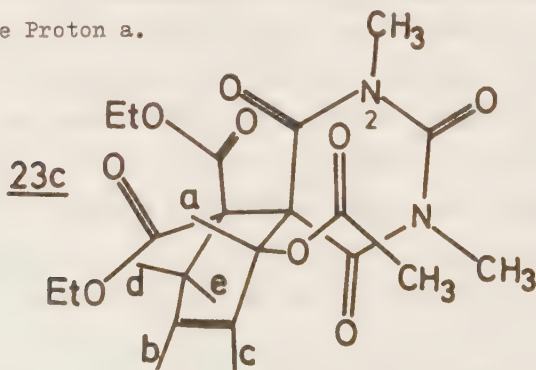


Abb. 49: Konfiguration und Konformation von 23c
und Zuordnung der Signale von Abb. 46

Die Abb. 50 zeigt die Verschiebung der Signale von 23bI als Funktion der Europiumpivalatkonzentration.

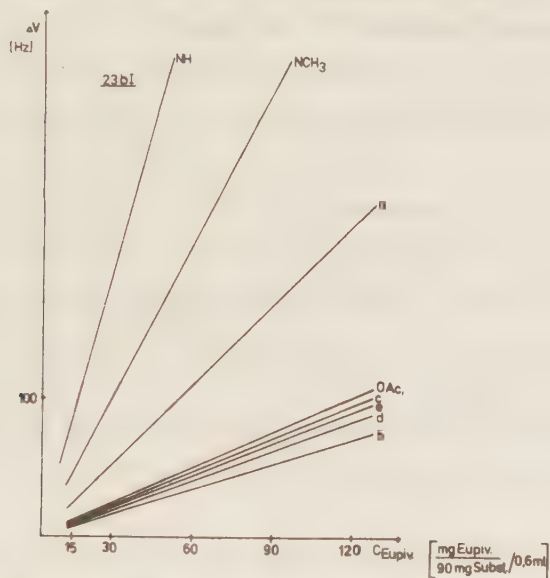


Abb. 50: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Auch in diesem Experiment wird das Signal a von den Protonen des Cyclohexensystems am stärksten verschoben, das Proton c dagegen hier stärker als im Experiment 23c und e stärker als d, nur b weist weiterhin geringe Verschiebungsstärken auf. Die Esterprotonen, im Diagramm nicht dargestellt, verschieben sich stark unterschiedlich. Je eine Methylen- und eine Methylgruppe weisen eine große, die anderen beiden praktisch keine Verschiebungsstärke auf. Wieder wird der gleiche Koordinationspunkt K1 wie im Experiment 23c angenommen und Tabelle 34 (s. S. 165) in der

beschriebenen Weise erstellt. Die Abweichungen der Protonen a, b, c und e in dieser Tabelle werden auf die Wirkung des Koordinationspunktes K5 zurückgeführt. Die Lage von K5 wird analog zum vorherigen Experiment angenommen und die Auswirkung dieser Koordination zur Verbesserung von Tabelle 35 (s. S. 166) verwendet. Die befriedigende Übereinstimmung von gemessenen und berechneten Werten zeigt, daß sich 23c und 23bI mit den gleichen Koordinationen und Störkoordinationen interpretieren lassen. Dieses Ergebnis läßt sich nur mit der Annahme vereinbaren, daß die Methylgruppe an N4 steht, während N2 das freie Proton trägt. Die Konformation scheint für beide gleich zu sein.

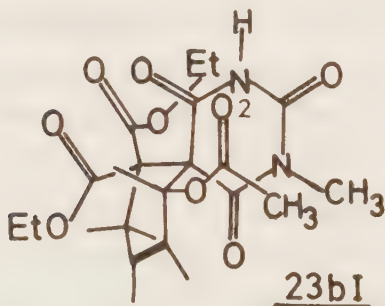


Abb. 51: Konfiguration und Konformation von 23bI
als Ergebnis des Verschiebungsexperiments

Das Diagramm in Abb. 52 zeigt die Verschiebungsstärke der Signale von 23bII als Funktion der Europiumpivalatkonzentration.

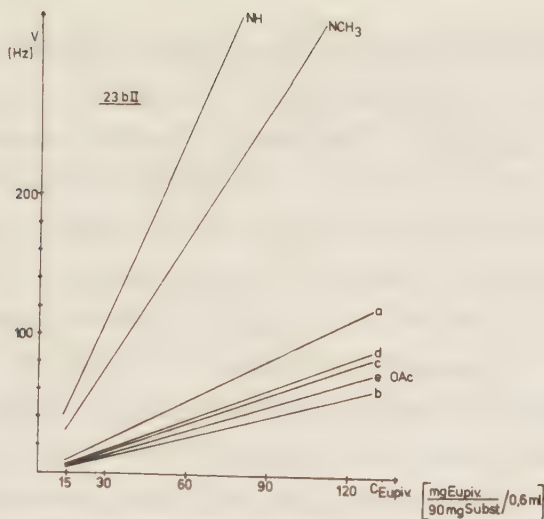


Abb. 52: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Auffällig ist die deutlich verringerte Verschiebungstärke des Protons a; d wird stärker verschoben als c und e. Die Esterprotonen zeigen wieder für die eine Methylen- und Methylgruppe große Verschiebungswerte, für die andere nur sehr geringe. Mit dem gleichen Koordinationspunkt K1 wie in 23bI und 23c wurde Tabelle 36 (s. S. 166) erstellt. Der Unterschied zwischen gemessenen und berechneten Werten in der Tabelle ist gering, nur das Proton c weicht auffällig stark ab. Diese Abweichung kann mit einem zusätzlichen Koordinationspunkt, der von den Koordinationsstellen K4 und K5 gemeinsam gebildet wird und ca. 4,7 Å vom C5 und ca. 4,7 Å vom Carbonylkohlenstoff der Acetoxygruppe entfernt ist, erklärt werden. Tabelle 37 faßt die

von K4-K5 ausgehenden Einflüsse zusammen. Mit den Werten dieser Tabelle werden die Verschiebungsstärken in der Tabelle 38 (s.S.166,167) korrigiert. Die gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die angenommenen Koordinationen. Das Verschiebungsverhalten der Signale von 23bII läßt sich nur mit der Annahme erklären, daß das Proton an N4 steht, während die Methylgruppe an N2 lokalisiert ist. Die Konformation der Verbindung scheint die gleiche zu sein wie in 23c und 23bI, nur die Acetoxygruppe scheint, wahrscheinlich unter dem Einfluß des Europiumpivalats, die Stellung zum Cyclohexensystem so zu verändern, daß die Carbonylgruppe, die in 23c und 23bI in die gleiche Richtung wie die CO-Bindung am C1 zeigt, nun in Richtung der C5-Carbonylgruppe gedreht ist (s. Abb. 54).

Das Diagramm in Abb. 53 zeigt, daß sich das Verschiebungsverhalten des kristallinen Hauptproduktes 23d nur sehr ge-

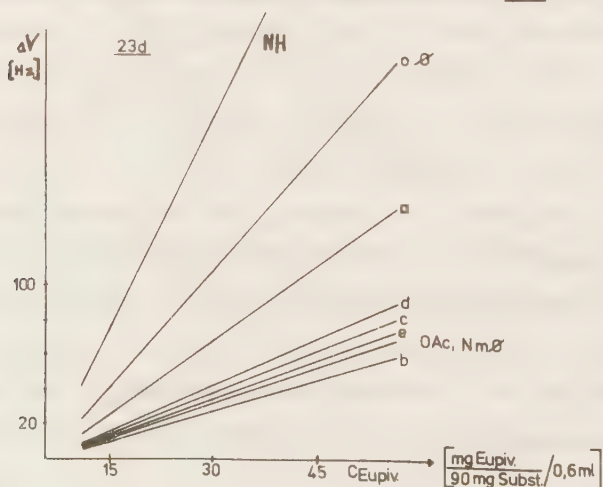


Abb. 53: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

ring von dem von 23bII unterscheidet. Die Verschiebungsstärke des Signals a ist allerdings etwas größer.

Nach dem gleichen Verfahren wie in 23bII und mit den gleichen Koordinationspunkten wurde Tabelle 39 (s. S. 167) sowie unter Berücksichtigung einer Zusatzkoordination K4-K5, die die Abweichung der Protonen a und c erklärt, die verbesserte Tabelle 40 (s. S. 167) erstellt. Die gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten läßt den Schluß zu, daß es sich in diesem Falle um die Verbindung handelt, die an N4 das Proton und an N2 die Phenylgruppe trägt. Es handelt sich um das Analoge zu 23bII.

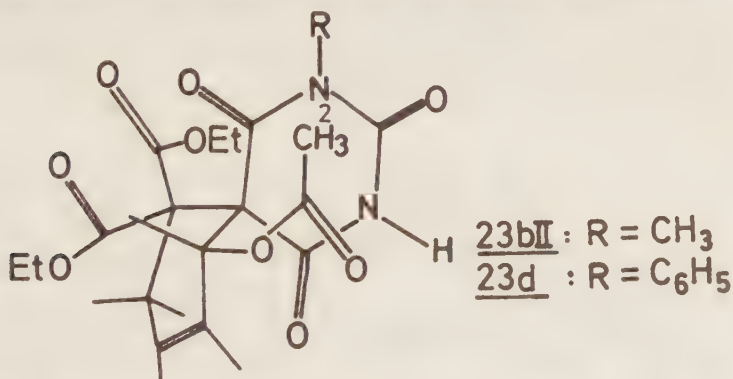


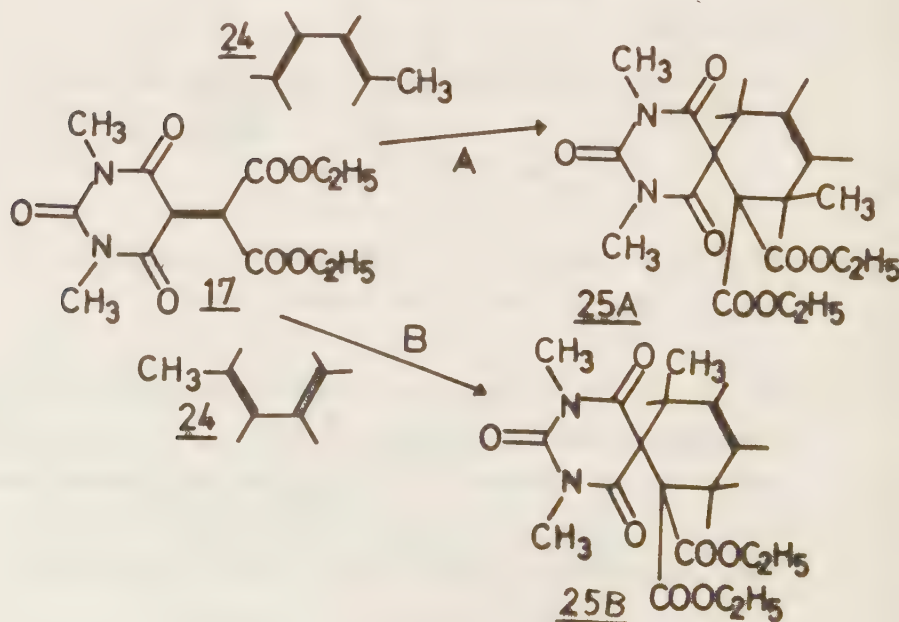
Abb. 54: Konfiguration und Konformation von 23bII und 23d als Ergebnis der Verschiebungsexperimente

Bei den Experimenten 23 wurde versucht, das Wirken der fünf Koordinationszentren durch zwei resultierende Zentren zu beschreiben. Das Verfahren stößt bei dieser Verbindungsklasse offensichtlich an seine Grenze, da die Beiträge sämtlicher Zentren zu groß sind, um mit dieser Näherung befriedigend

erfaßt zu werden. Das Verschiebungsverhalten ist nicht mehr auf Anhieb verständlich, sondern kann nur noch durch vergleichende Interpretation aller entstandenen Verbindungen 23 gedeutet werden!

4.5. UMSETZUNG VON 17c MIT 1-METHYLBUTADIEN

Nach der Umsetzung von 17 mit Acetoxybutadien 22 und der Strukturaufklärung der erhaltenen Produkte wurde die Umsetzung mit weiteren unsymmetrischen Dienen 24 untersucht. Die sterische Hinderung der Methylgruppe wird als sehr klein angesehen, so daß verschiedene Orientierungen möglich sein könnten (s. S. 97 u. 103).



Als Reaktionsprodukt der freiwillig ablaufenden, analog zu den vorherigen Reaktionen durchgeführten Umsetzung konnte nur ein einheitliches 2,4,11-Trimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (25 B) nachgewiesen werden.

4.5.1. Infrarotspektrum

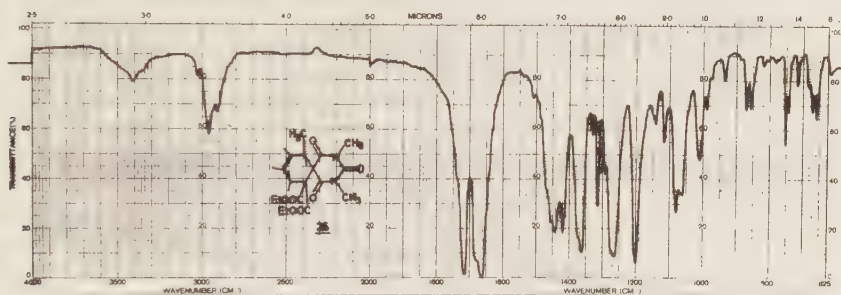


Abb. 55: Infrarotspektrum von 25

Das IR-Spektrum zeigt im Carbonylbereich um 1720 cm^{-1} eine Bande, die den Estergruppen, und um 1740 , 1680 und 1665 cm^{-1} drei Banden, die der Barbituratstruktur zugeordnet werden. Die asymmetrische C-O-C-Streckschwingung um 1200 cm^{-1} und die symmetrische um 1080 cm^{-1} beweisen die intakte Esterstruktur. Die Lage der beiden Banden um 1665 und 1685 cm^{-1} deutet auf die angenommene Spiranstruktur hin (s. S. 9f.).

4.5.2. Massenspektrum

25 zeigt ein ausgeprägtes Molekülion. Obwohl diese Verbindung auf dem Wege einer Diels-Alder-Reaktion erzeugt wurde, läßt sich die Retro-Reaktion im Massenspektrum nicht beobachten. Das Massenspektrum zeigt die schon beschriebene Ester- und Barbituratfragmentierung und bestätigt die erwartete Spiranstruktur. Das Massenspektrum erlaubt keine Aussage über die Stellung der Methylgruppe am Cyclohexensystem.

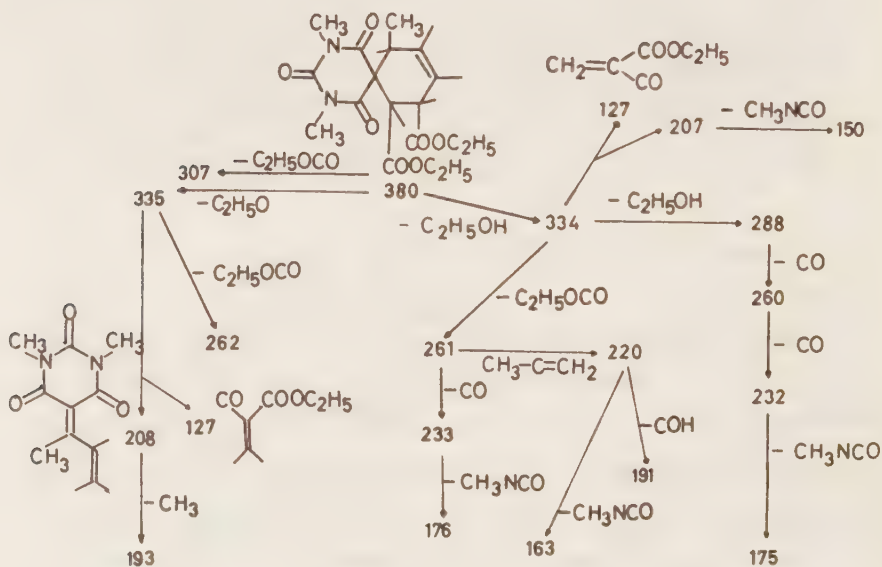


Abb. 56: Zerfallschema von 25

4.5.3. Kernresonanzspektrum

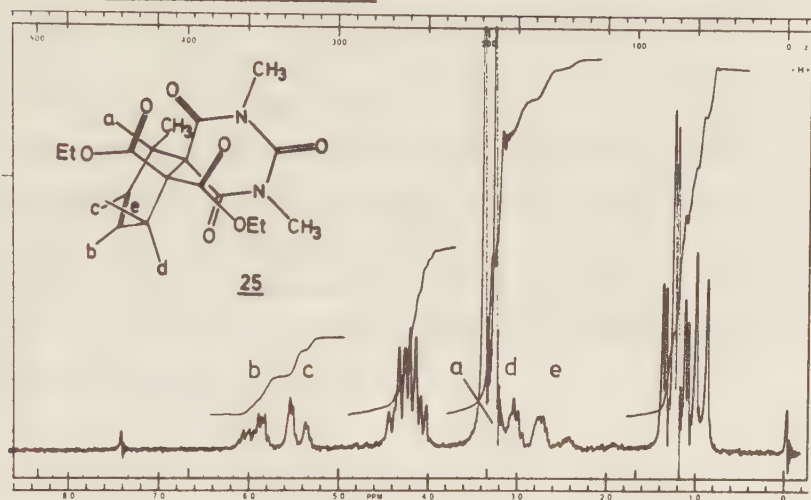


Abb. 57: ^1H -NMR-Spektrum von 25

Das Kernresonanzspektrum von 25 zeigt neben den Esterprotonen um 4,27 ppm (4H) und 1,27 ppm (6H), die wegen der Verschiedenheit der beiden Seiten des Cyclohexensystems für beide Estergruppen bei verschiedenem Feld in Resonanz gehen, für die beiden N-Methylgruppen um 3,4 ppm (3H) und 3,28 ppm (3H) zwei Singulettts. Die Methylgruppe zeigt wegen der Kopplung mit dem Proton a, das um 3,3 ppm (1H), verdeckt von den beiden N-Methylsignalen, in Resonanz geht, ein Duplett um 0,95 ppm (3H). Die Signale b um 5,93 ppm (1H) und c um 5,5 ppm (1H) bilden ein AB-System mit einer vicinalen Kopplungskonstanten von 10 Hz. Da b einige größere Kopplungskonstanten aufweist, sollte es den Protonen d und e benachbart sein. Diese beiden bilden ebenfalls ein AB-System mit der geminalen Kopplungskonstanten von 18 Hz; d um 3,13 ppm (1H) und e um 2,7 ppm (1H).

4.5.4. Verschiebungsverhalten von 25

Um die Einheitlichkeit des Reaktionsproduktes 25 zu überprüfen, wurden die ersten beiden Kristallfraktionen und die verbleibende Mutterlauge einem Verschiebungsexperiment unterworfen. Alle drei Experimente gaben keinen Hinweis auf ein weiteres Produkt. Das Verschiebungsverhalten ist im folgenden Diagramm dargestellt.

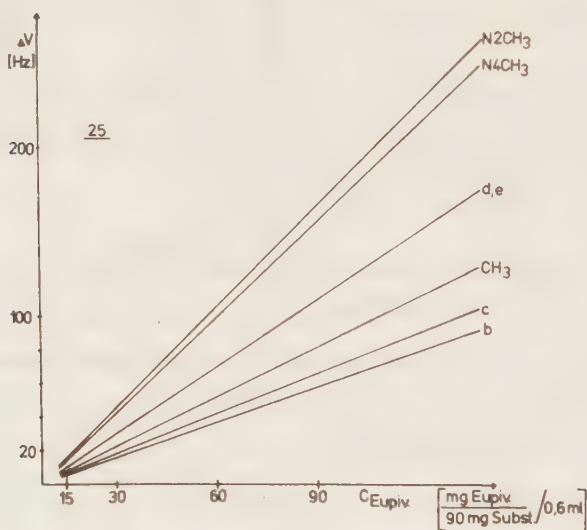
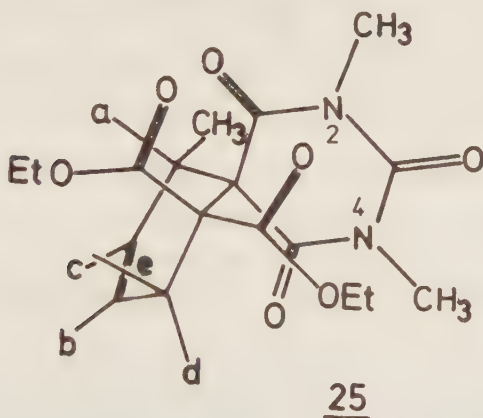


Abb. 58: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

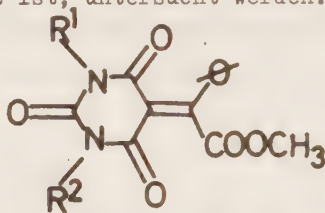
Leider ist das Proton a im gesamten Verlauf des Verschiebungsexperiments nicht sichtbar, da es fortlaufend von anderen Signalen überlagert wird, so daß sein Verschiebungsverhalten nicht bestimmt werden konnte. Die Protonen d und e werden etwa gleich stark verschoben, die Methylgruppe

deutlich schwächer und die Signale c und b weisen noch geringere Verschiebungsstärken auf. Deshalb muß der Hauptkoordinationspunkt wieder an der Esterstruktur angenommen werden. Die Signale d und e liegen diesem an nächsten, während die Methylgruppe deutlich weiter entfernt steht. Die unterschiedliche Verschiebungsstärke der N-Methylgruppe läßt eine Konformation erwarten, in der die geminale Ester- und die Barbituratstruktur, wie in der Abbildung dargestellt, angeordnet sind.



4.6. DARSTELLUNG DER DIENOPHILE 26

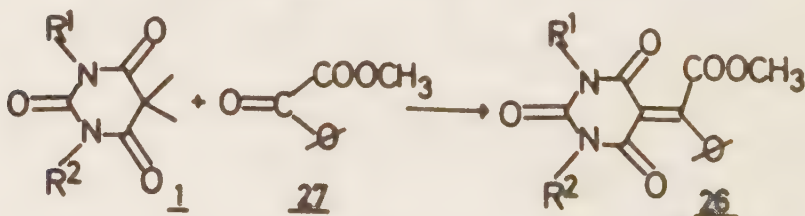
Nach den Reaktionen von 17 mit Dienophilen sollten die Reaktivität und die Reaktionsprodukte des modifizierten Diensystems 26, in dem eine Estergruppe durch einen Phenylrest ersetzt ist, untersucht werden.



26b: $R^1 = H, R^2 = CH_3$

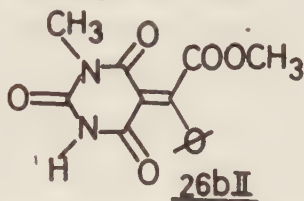
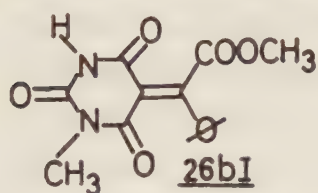
26c: $R^1 = R^2 = CH_3$

Die Kondensation von Phenylglyoxylsäuremethylester 27 mit Barbitursäuren 1 analog der Darstellung von 17 mißlang. Es zeigte sich jedoch, daß die Kondensation mit Natriumacetat als Katalysator und Benzol als Wasserschepper in Anwesenheit einer geringen Menge Acetanhydrid möglich ist.



Das Acetanhydrid setzt sich in einer Nebenreaktion mit den Barbituraten zu C5-acylierten Produkten um. Geht man von der 1,3-Dimethylbarbitursäure 1c aus, so entsteht nur ein Produkt 26c. Bei der unsymmetrisch substituierten N-Methylbarbitursäure 1b sind zwei Isomere 26bI und 26bII möglich,

in denen sich die N-Methylgruppe und der Phenylrest bzw. die Estergruppe entweder auf der gleichen oder der entgegengesetzten Seite der Doppelbindung befinden.



Das eine Produkt 26bI konnte rein isoliert, das zweite in der Mutterlauge nachgewiesen werden. Anscheinend erhöht sich die Ausbeute an 26bII, wenn man die Umsetzung in Anwesenheit von Acetanhydrid durchführt. Auch scheinen sich die Produkte bei längerem Kochen in Äthanol zu isomerisieren.

4.6.1. Infrarotspektren

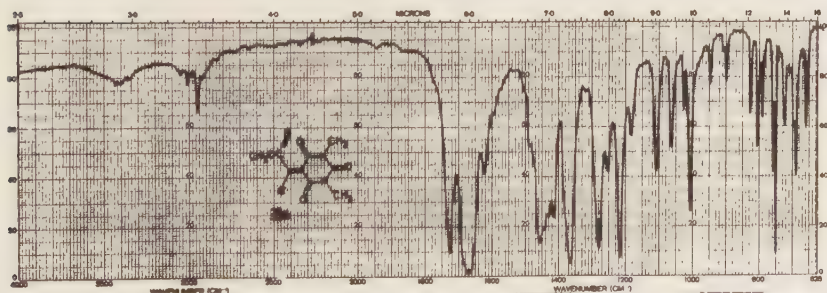


Abb. 59: Infrarotspektrum von 26c (KBr-Preßling)

In 26 zeigen die Carbonylgruppen um 1730 und 1670 cm^{-1} die gleiche Verschiebung zu tieferen Wellenzahlen wie bei 17. Die C=C-Doppelbindung wird infolge der aromatischen Konjugation als ausgeprägte Bande um 1625 cm^{-1} sichtbar. Die asymmetrische C-O-Streckschwingung erscheint um 1210 cm^{-1} , die symmetrische um 1445 cm^{-1} . Die Ähnlichkeit der Spektren 17 und 26 stützt die angenommene Struktur.

4.6.2. Massenspektren

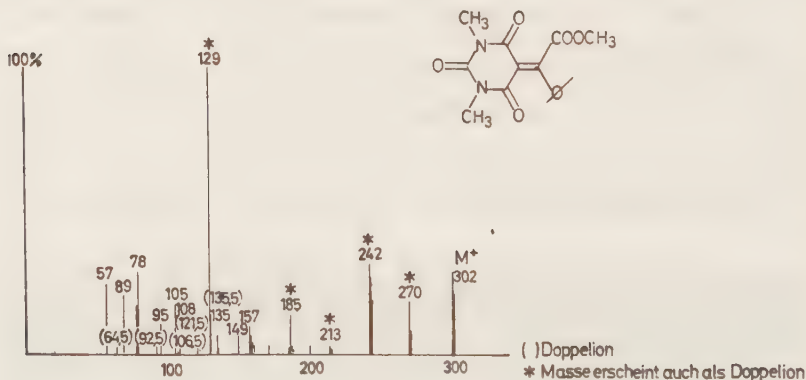


Abb. 60: Massenspektrum von 26c

Das Massenspektrum von 26c ist charakterisiert durch das Auftreten von Doppelionen, ein Hinweis auf gute Stabilisierungsmöglichkeiten.

Nach Abspaltung der Estergruppe bildet sich das Benzyliden-

barbituratfragment 242 aus, das unter Methylisocyanat-
abspaltung das Bruchstück 185 liefert. Auch nach der Ab-
spaltung der Estermethylgruppe läßt sich Methylisocyanat-
abspaltung und Decarbonylierung wiederholt beobachten.
Die Abspaltung des Phenylrestes erfolgt erst nach dem Zer-
fall der Barbituratstruktur. Die N,N'-Dimethylbenzyliden-
barbitursäure 28 (s. S.126), die gleichfalls untersucht
wurde, zeigte analoges Fragmentierungsverhalten. Der über-
sichtliche Zerfall von 26c hat im Hinblick auf den Nach-
weis der Retro-Diels-Alder-Reaktion im folgenden Bedeutung.

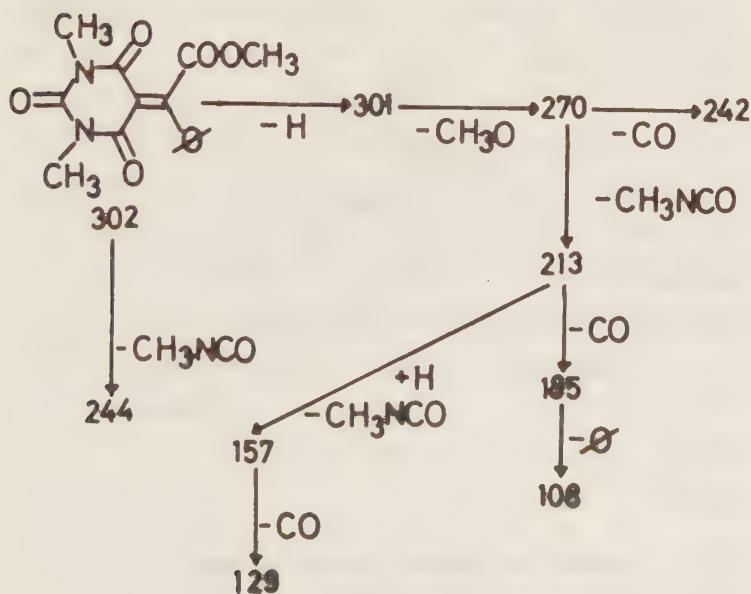


Abb. 61: Zerfallschema von 26c

4.6.3. Kernresonanzspektroskopie

Das Kernresonanzspektrum von 26c zeigt um 7,03 ppm ein Phenylsingulett (5H), die Methylestergruppe erscheint bei 3,85 ppm (3H) und die beiden N-Methylgruppen bei 3,35 (3H) und 3,27 (3H). 26bI zeigt das Methylestersingulett um 3,87 ppm (3H), während die N-Methylgruppe bei 3,33 ppm (3H) in Resonanz geht. Das NH-Signal erscheint konzentrationsabhängig um 8,5 ppm (1H). In 21bII erscheint das Methylestersingulett bei 3,85 ppm (3H) und die N-Methylgruppe bei 3,20 ppm (3H). Durch Vergleich mit den Kernresonanzspektren der N,N'-Dimethylbenzylidenbarbitursäure 28 sowie mit 17c sollte die Strukturzuordnung möglich sein.

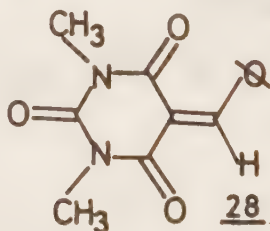


Tabelle 41

N-Methylresonanzfrequenzen (CDCl₃, ppm)

	<u>17c</u>	<u>28</u>	<u>26c</u>	<u>26bI</u>	<u>26bII</u>
NCH ₃ I	3,27		3,24		3,20
NCH ₃ II		3,35	3,36	3,33	
NCH ₃ III		3,40			

NCH₃I : Ester- u. N-Methylgruppe Z-ständig

NCH₃II : Phenyl- und N-Methylgruppe Z-ständig

NCH₃III: Proton und NCH₃-Gruppe Z-ständig

Wie Tabelle 41 zeigt, erscheint die N-Methylgruppe, die mit dem Phenylrest an der Doppelbindung in Z-Stellung steht, um 3,35 ppm, während die Methylgruppe auf der Esterseite um 3,27 ppm in Resonanz geht. Die Methylgruppe der Benzylidenbarbitursäure hingegen, die mit einem Proton auf der gleichen Seite steht, erscheint bei 3,4 ppm.

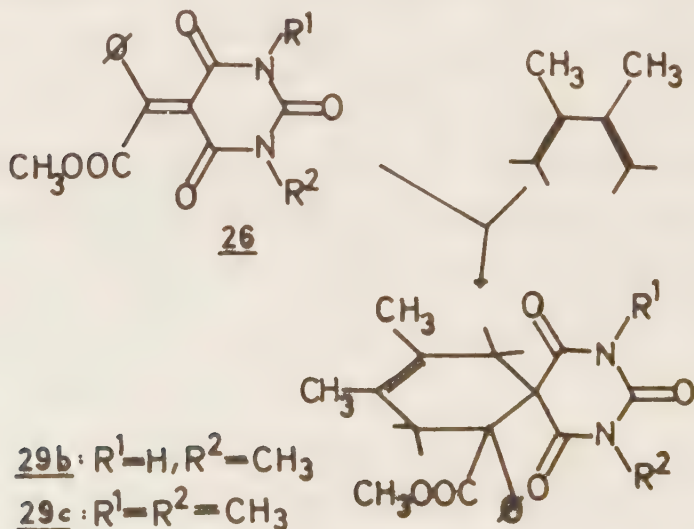
Dieses Ergebnis steht nur im scheinbaren Gegensatz zu dem Ergebnis von R. Bednar,³⁰⁾ die fand, daß bei 28 das Singulett bei höherem Feld der N-Methylgruppe zuzuordnen ist, die mit der Phenylgruppe Z-steht. Das Spektrum von 17c zeigt eindeutig, daß die Estergruppe die Z-ständige Methylgruppe zu noch höherem Feld verschiebt als die Phenylgruppe.

Aufgrund der Daten in Tabelle 41 wird 26bI die Struktur zugeordnet, in der die Phenylgruppe auf der gleichen Seite der Doppelbindung wie die N-Methylgruppe steht, während in 26bII N-Methyl- und Estergruppe zusammenstehen (s. S. 123). Der Versuch, die Struktur durch ein Verschiebungsexperiment zu bestätigen, scheiterte, da die vier Carbonylgruppen des Systems anscheinend gleich stark als Koordinationspunkte wirksam werden, so daß die Interpretation zu willkürlich erscheint.

4.7. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT 2,3-DIMETHYLBUTADIEN

4.7.1. Darstellung und Trennung

Die Umsetzung von 26c unter den Bedingungen der Diels-Alder-Reaktion gelang nach dem Lösen im Überschuß von 2,3-Dimethylbutadien und 14-stündigem Kochen in Toluol am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisierte nach gehörigem Kratzen mit einem Glasstab 29c als einheitliches Produkt aus. 26b löste sich jedoch nicht in Toluol oder Dimethylbutadien; deshalb wurde es erst in wenig Eisessig aufgenommen und dann wie vorstehend behandelt. Unter diesen Bedingungen isomerisiert 26b, so daß das erhaltene Reaktionsprodukt 29b sich als nicht einheitlich erweist.



Die Trennung von 29bI und 29bII bereitete Schwierigkeiten. Zwar gelang es, durch fraktionierende Kristallisation 29bI rein zu erhalten, während zur Anreicherung von 29bII wiederholte fraktionierende Kristallisation und DC-Trennung erforderlich war. Wegen der Isomerisierung von 26b, die sowohl in Methanol wie auch in Eisessig erfolgt, kann aufgrund des Auftretens des Isomerenpaares 29b ein pericyclischer Reaktionsmechanismus, der aus einheitlichem 26bI ein einheitliches Produkt 29bI entstehen lassen sollte, nicht ausgeschlossen werden, jedoch erscheint auch ein radikalischer oder ionischer Mechanismus diskutabel, der möglicherweise über ein stabiles Zwischenprodukt verlaufen könnte, das während der Reaktion isomerisiert.

4.7.2. Infrarotspektren

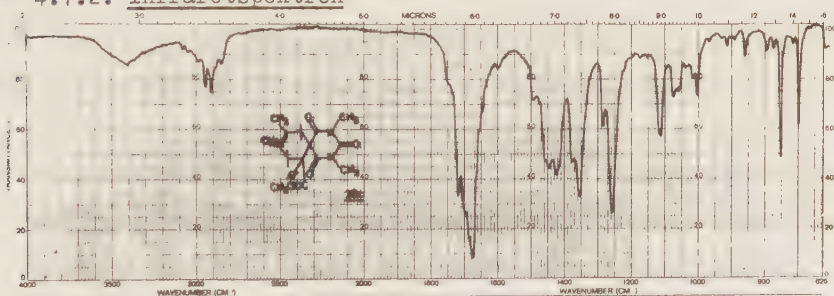


Abb. 62: Infrarotspektrum von 29c

Die Spektren von 29 zeigen im CO-Bereich um 1675 und 1685 cm^{-1} zwei CO-Banden, die der Barbituratstruktur zugeordnet werden, während die Bande um 1750 cm^{-1} nur wenig ausgeprägt ist. Eine Bande um 1720 cm^{-1} wird dem Estercarbonyl zugeschrieben. Die Lage der beiden Carbonylbanden um 1675 und 1685 cm^{-1} weist auf ein Spiransystem hin.

4.7.3. Massenspektren

Die Massenspektren von 29 zeigen ein ausgeprägtes Molekülion. Wieder wurden mehrere Verbindungen untersucht, um das Fragmentierungsverhalten besser interpretieren zu können. Nach der Abspaltung des Fragments 32 (CH_3OH) zerfällt die Barbituratstruktur unter Abspaltung von Methylisocyanat (57) und anschließend in verschiedener Reihenfolge das ungesättigte Kohlenwasserstoffsystem unter Abspaltung von Allylfragmenten. Anscheinend entsteht das Bruchstück 209 durch Abspaltung des Fragments 67 und des Phenylrestes 77 (s. Zerfallschema Abb. 63) in einer Synchronreaktion, da einzelne Bruchstücke dieses Zerfalls nicht beobachtbar sind; möglicherweise findet dabei eine Umlagerung statt. Ein anderer Fragmentierungsweg läßt sich wahrscheinlich aus der offenkettigen Form des Moleküls beobachten, wobei einmal die freie Barbitursäure 156 und der restliche Teil des Systems als Bruchstücke 228 erscheinen und im anderen Fall die Bruchstücke 169 und 215 sowie deren Fragmentierungsprodukte sichtbar werden. Obwohl die Verbindungen durch eine Diels-Alder-Reaktion hergestellt werden, läßt sich die Retro-Diels-Alder-Reaktion bei der Fragmentierung nicht beobachten. Das System verhält sich vielmehr wie ein gewöhnlicher ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff. Die beobachtete Fragmentierung bestätigt die angenommene Struktur.

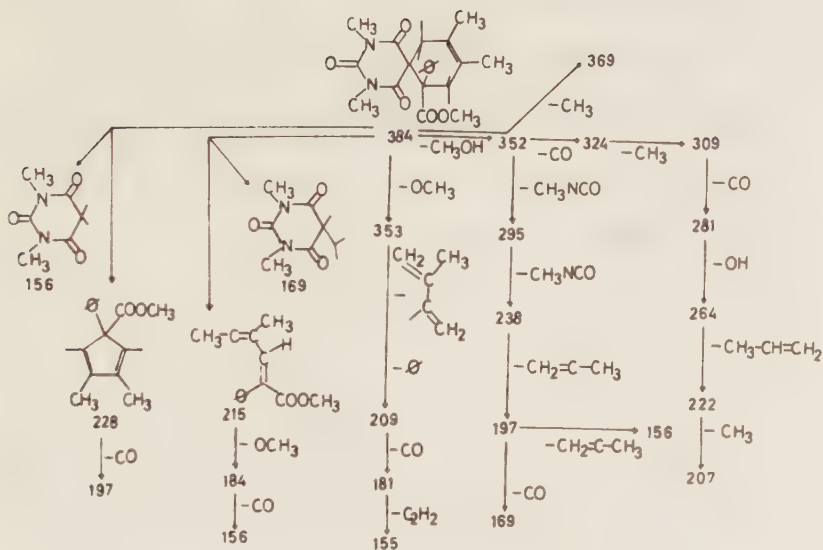
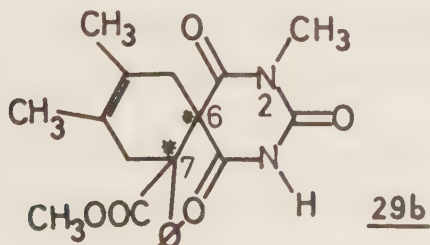


Abb. 63: Zerfallschema von 29

4.7.4. Kernresonanzspektren

Die Reaktionsprodukte 29 haben mit C7 ein chirales C-Atom. Bei unsymmetrischer Substitution der Barbitursäure kommt im C6 ein weiteres hinzu, so daß zwei Diastereomere als Reaktionsprodukte der Umsetzung von 26b mit Dimethylbutadien zu erwarten sind.



Mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie soll versucht werden, die Struktur der verschiedenen Produkte 29 aufzuklären.

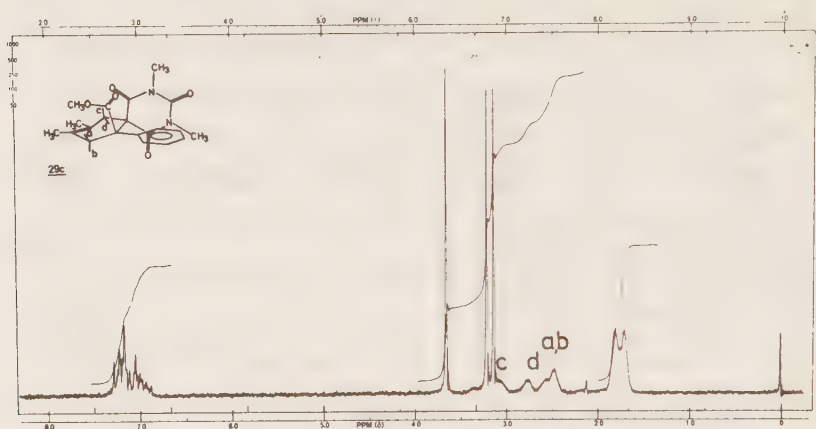


Abb. 64: ^1H -NMR-Spektrum von 29c

Das Spektrum 29c zeigt für die beiden Methylgruppen an N2 und N4 zwei deutlich unterscheidbare scharfe Singulets, von denen jeweils eins bei gleichem Feld auch in 29bI und 29bII sichtbar wird (s. Tab. 42 S.133). Das Phenylsignal ist stark aufgespalten, die beiden Signale der Methylgruppen an C9 und C10 erscheinen breit und sind wahrscheinlich aufgrund von Homoallylkopplungen aufgespalten. Die beiden Methylenprotonenpaare bilden zwei interferierende, wegen der genannten Kopplungen¹¹²⁾ breite AB-Systeme. Die beiden Methylengruppen zeigen in ihren AB-Systemen geminale Kopplungskonstanten von ca. 18 Hz. Nach Sternhell⁵³⁾ läßt dies darauf schließen, daß jedes der beiden Protonenpaare einen Winkel von $30 - 60^\circ$ mit dem π - Orbital des Cyclohexensystems bildet.

Tabelle 42

Kernresonanzspektren der 2,4,9,10-Tetramethyl-7-
äthoxycarbonyl-7-phenyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-
1,3,5-trione 29 (CDCl₃, ppm)

	<u>29bI</u>	<u>29bII</u>	<u>29c</u>
a	2,42	2,42	2,45
b	2,42	2,42	2,45
c	3,22	3,20	3,13
d	2,58	2,77	2,77
CH ₃ I	1,72	1,73	1,72
CH ₃ II	1,80	1,83	1,83
N2 CH ₃ (H)	8,58 ^u	3,23	3,23
N4 CH ₃ (H)	3,15	8,50 ^u	3,15
OCH ₃	3,55	3,57	3,52
Phenyl	7,23	7,23	7,25

u: NH-Protonen konzentrationsabhängig

Die Zuordnung der Signalpaare a,b und c,d zum C8 oder C11 scheint wegen der gegenseitigen Durchdringung der Anisotropiekegel der Substituenten von 29 nicht möglich. Offensichtlich sind die Konformationen der Verbindungen 29 einander sehr ähnlich, da Unterschiede in den Resonanzfrequenzen der in den verschiedenen Molekülen zu den übrigen Substituenten gleich angeordneten N-Methylgruppen nicht beobachtet werden. Wahrscheinlich ist die Lage der N-Methylgruppen auf den Anisotropiekegel der Phenylgruppe zurückzuführen.

4.7.5. Verschiebungsexperimente

Nach den Erfahrungen mit 19, 21 und 23 wurde versucht, mit Verschiebungsexperimenten die Konfiguration von Spiroverbindungen, die statt der geminalen Esterstruktur eine einfache Esterfunktion enthalten, aufzuklären. Besonders wichtig erschien die Aufklärung der Konfiguration von 29bI und 29bII, da über die Konfiguration dieser Verbindungen ein hypothetischer pericyclischer Reaktionsmechanismus gestützt werden könnte. Wieder wurde das im N2 und N4 methylierte 29c zuerst untersucht, um dann die Unterschiede im Verschiebungsverhalten von 29bI und 29bII zur Strukturzuordnung auszunutzen. Die Verbindungen 29 weisen vier mögliche Koordinationspunkte auf, sie sind entsprechend der Abb. 65 bezeichnet.

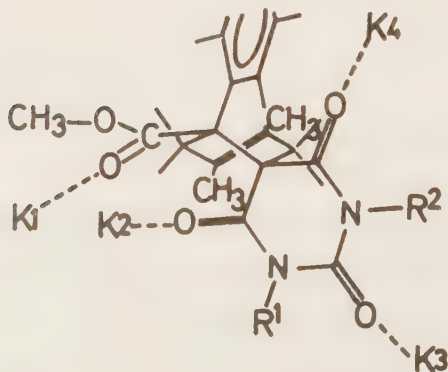


Abb. 65: Koordinationspunkte in 29

Die Verschiebung der Signale von 29c ist in Abb. 66 gegen die Konzentration an Verschiebungsreagens aufgetragen.

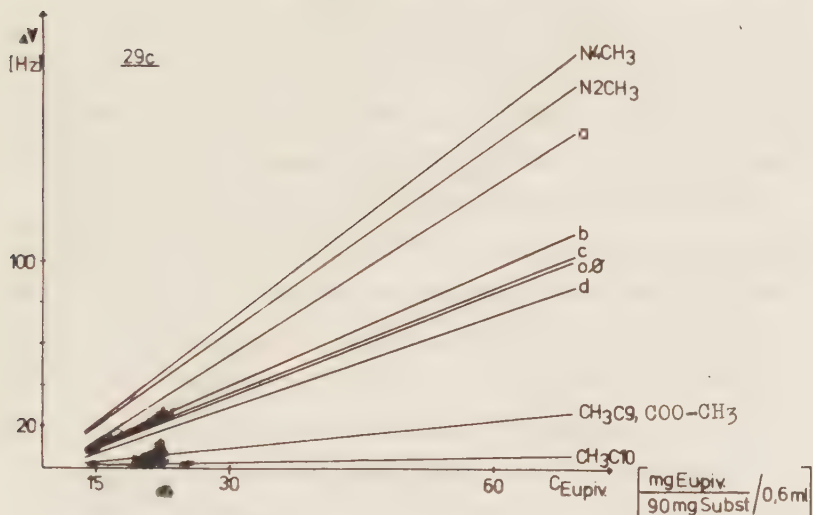
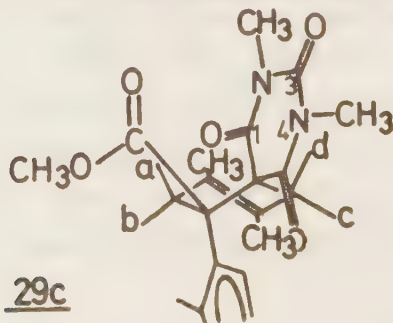


Abb. 66: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumbivalentkonzentration (C_{Eupiv})

Die Signale des Cyclohexensystems werden in der Reihenfolge a, b, c und d verschoben, wobei a deutlich stärker verschoben wird als die übrigen. Diese Tatsache weist auf einen Koordinationspunkt im Bereich der Esterstruktur hin. Der Hauptkoordinationspunkt K1, auf den sich die Werte in Tabelle 43 (s. S. 168) beziehen, wurde ca. $4,7 \text{ \AA}$ vom Carbonyl-C der Estergruppe und gleichweit vom C3 entfernt angenommen. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß für die Protonen a, b und c sehr gute Übereinstimmung zwischen ge-

messenen und berechneten Werten erzielt wird, während die beiden Methylgruppen an C9 und C10 und die meta-Phenylprotonen recht stark abweichen. Ein zusätzlicher Koordinationspunkt K4,4,7 Å vom C5, jedoch im Gegensatz zu den vorherigen Experimenten etwas seitlich von der Barbitursäure angenommen, kann diese Erscheinung erklären. In Tabelle 44 (s. S. 168) sind die von diesem Punkt zu erwartenden Einflüsse zusammengestellt und in der beschriebenen Weise zur Verbesserung von Tabelle 45 (s. S. 168) verwendet. Die Berücksichtigung der Zusatzkoordination in K4 beschreibt das Verschiebungsverhalten von 29c befriedigend. Aufgrund des Experiments läßt sich die Stellung der N-Methylgruppen im Spiransystem festlegen. Die N-Methylgruppe bei 3,23 ppm sollte auf der gleichen Seite des Cyclohexensystems liegen wie die Esterstruktur, während die bei 3,17 ppm erscheinende zusammen mit dem Phenylrest auf der anderen Seite angenommen wird. Die Phenylgruppe scheint sich axial zum Cyclohexenring zu orientieren, die freie Drehbarkeit könnte durch die Carbonylgruppe an C5 gestört sein. Nach dem Ergebnis des Verschiebungsexperiments steht die Estergruppe äquatorial am Cyclohexensystem, dessen Konformation die eines leicht gespannten Halbsessels sein sollte.



Aus Abb. 67 ist das Verschiebungsverhalten von 29bI ersichtlich.

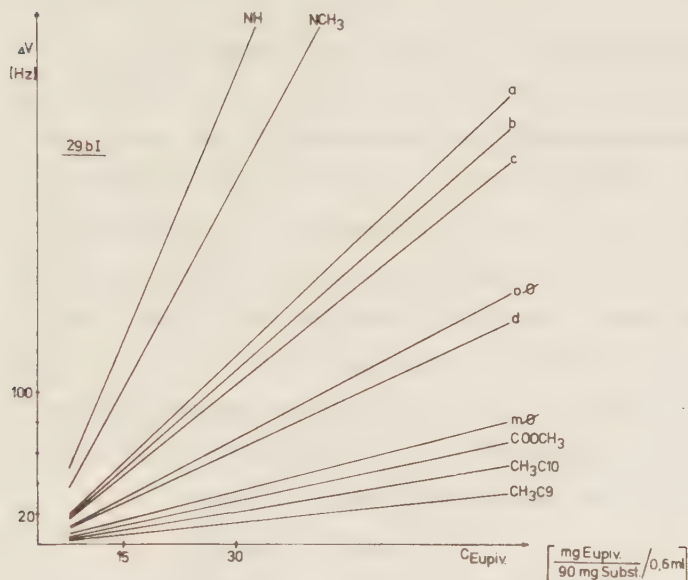
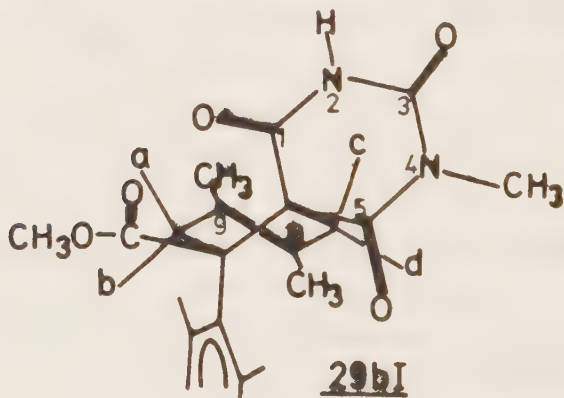


Abb. 67 : Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV)
gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Die Signale a, b und c werden in der genannten Reihenfolge wesentlich stärker als die ortho-Phenylprotonen und das Proton d verschoten. Sehr gering ist die Verschiebungstärke der meta-Phenylprotonen sowie der Methylgruppen an C9 und C10. Es wird ein gemeinsamer Koordinationspunkt K1-K2 4,7 Å vom Estercarbonyl und ungefähr gleichweit vom Carbonyl an C1 angenommen und unter dieser Annahme die Tabelle 46 (s. S. 169) zusammengestellt. Da die Differenzen zwischen gemessenen und berechneten Werten in diesem Falle

gering sind, erscheint es überflüssig, die Wirkungen weiterer Koordinationszentren zu betrachten. Wahrscheinlich ist das Koordinationszentrum K1-K2 ein wesentlich stärkerer Komplexbildner als die Carbonylgruppe an C5, deren Wirken im vorherigen Experiment zur Erklärung des Verschiebungsverhaltens herangezogen werden mußte. Als Ergebnis des Experiments ergibt sich, daß die N-Methylgruppe, die um 3,14 ppm in Resonanz geht, zusammen mit dem Phenylrest auf der gleichen Seite des Cyclohexensystems steht, während die Estergruppe mit dem Proton an N2 auf der anderen Seite angeordnet ist. Als Konformation ergab sich die eines leicht gespannten Halbsessels. Die für 29bI erhaltene Konformation stimmt weitgehend mit der für 29c angenommenen überein.



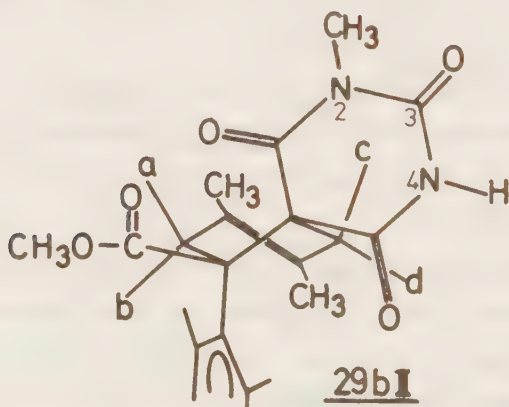
Das Diagramm in Abb. 68 gibt die Reihenfolge der Signale von 29bII wieder.



Abb. 68: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Die Protonen a und b werden stark verschoben, es folgen die ortho-Phenylprotonen und dann deutlich schwächer die Protonen c und d. Anders als in 29bI und 29c ist die Verschiebungsstärke der C9- und C10-Methylgruppen relativ groß. Das Verschiebungsverhalten läßt sich unter der Annahme eines Koordinationspunktes, 4,7 Å vom Estercarbonyl-C-Atom und ca. 6 Å vom C1 entfernt, interpretieren. In Tabelle 47 (s. S. 169) sind die unter dieser Annahme erhaltenen Werte zusammengetragen. Die Abweichung der

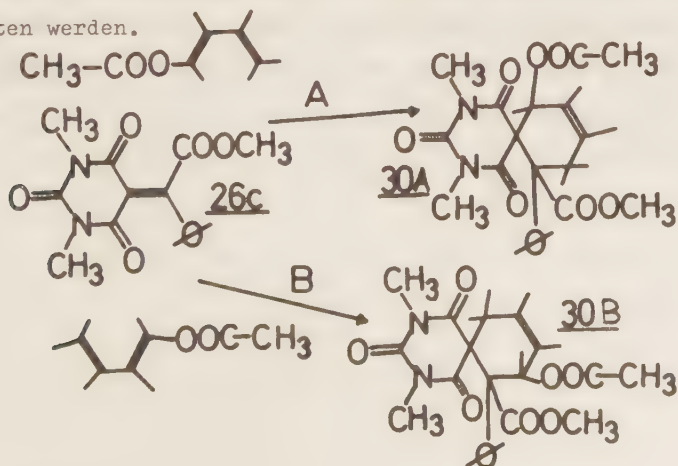
meta-Phenylprotonen wird auf das Wirken einer zusätzlichen Koordination in K2, ca. 4,7 Å vom C1, etwa in der Achse der CO-Bindung angenommen und in Tabelle 48 (s. S.169) die zu erwartenden Einflüsse berechnet. Diese Werte werden zur Verbesserung der Verschiebungsstärken in Tabelle 49 (s. S. 170) berücksichtigt, die gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die angenommenen Koordinationen. Die Estergruppe steht in 29bII auf derselben Seite des Cyclohexensystems wie die N-Methylgruppe, während das Proton an N4 mit dem Phenylrest auf der anderen Seite des Cyclohexensystems steht. Es ergab sich die in der Abbildung dargestellte leicht gespannte Halbsesselkonformation.



4.8. DIELS-ALDER-PRODUKTE MIT ACETOXYBUTADIEN

4.8.1. Darstellung und Trennung

Beim Kochen von 26c und einem geringen Überschuß von Acetoxybutadien in Toluol am Rückfluß gelang die Umsetzung der Reaktanden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Äthanol versetzt. Die erhaltenen Kristalle erwiesen sich als Isomerengemisch 30, in der Mutterlauge sind weitere Isomere 30 nachweisbar. Die Trennung der Isomere 30 gelang durch präparative DC (Kieselgel "Merck", Benzol/Aceton 80/20). Da die Zonen sehr dicht beieinanderliegen und polymere Nebenprodukte durch konzentrationsabhängige Rf-Werte die Trennung erschwerten, war es nötig, die Mutterlauge der Reaktion auf sehr vielen Platten zu trennen. Für die Mutterlauge eines Ansatzes, der ca. 3g 30 enthielt, waren 120 (!) DC-Platten (20 x 20) nötig. Die Isomere 30I und 30II entstanden im Verhältnis 3:1, ein weiteres Isomer 30III konnte in wenigen mg kristallin erhalten werden.



4.8.2. Infrarotspektren

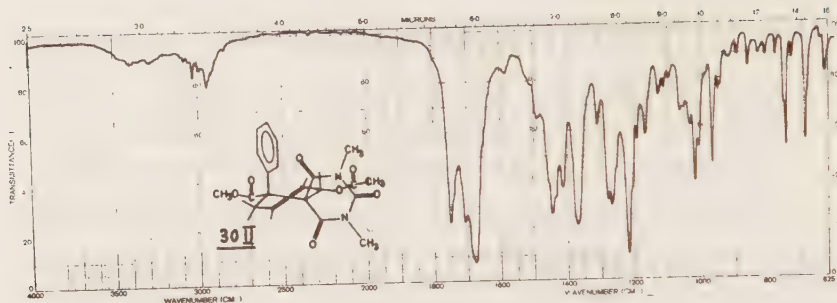


Abb. 69 : Infrarotspektrum von 30 II

Die Isomere 30 zeigen mit den fünf Banden im Carbonylbereich 1750, 1685 und 1675 cm^{-1} (Barbiturat-CO) und 1710 und 1735 cm^{-1} (Ester-CO) die für den Verbindungstyp zu erwartenden Absorptionen. Der Phenylrest zeigt sich durch Absorption um 3015 und 750 cm^{-1} .

Um 1200 und 1020 cm^{-1} sind für die beiden Estergruppen die asymmetrische und symmetrische C-O-C-Streckschwingung sichtbar. Das Spektrum bestätigt mit der Lage der beiden Carbonylbanden um 1685 und 1675 cm^{-1} die angenommene Spiranstruktur.

4.8.3. Massenspektren

Es wurden die drei Isomere 30 untersucht. Sie zeigen nur unwesentliche Unterschiede in den Intensitäten, jedoch nicht in den Massenzahlen der Fragmentionen. Das Molekülion ist in allen drei Fällen schwach ausgeprägt. Die Retro-Diels-Alder-Reaktion $M^+ - 112$ (Abspaltung von Butadienolacetat) liefert das Bruchstück 302, von dem aus die beim Zerfall von 26 ebenfalls entstehenden Fragmente 271, 243, 157, 186 und 129 beobachtet werden können. Auf einem anderen Fragmentierungsweg spaltet das Cyclohexensystem die Acetylgruppe (43 bzw. 61) ab, es bildet sich vermutlich ein konjugiertes System, das die Estergruppe abspaltet. Nach Verlust der Acetylgruppe und der Esterfunktion scheint das Bruchstück 209 durch synchrone Abspaltung von Phenyl (77) und C_2H_2 (26) zu entstehen. Bruchmassen, die auf sukzessive Abspaltung schließen lassen, können nicht beobachtet werden, so daß eine Phenylwanderung möglich erscheint. Das Fragment 209 enthält noch die intakte Barbituratstruktur, was sich durch Abspaltung von Methylisocyanat (57) zeigt. Das Massenspektrum bestätigt die angenommene Struktur. Eine Aussage über die Stellung der Acetoxygruppe ist jedoch nicht möglich.

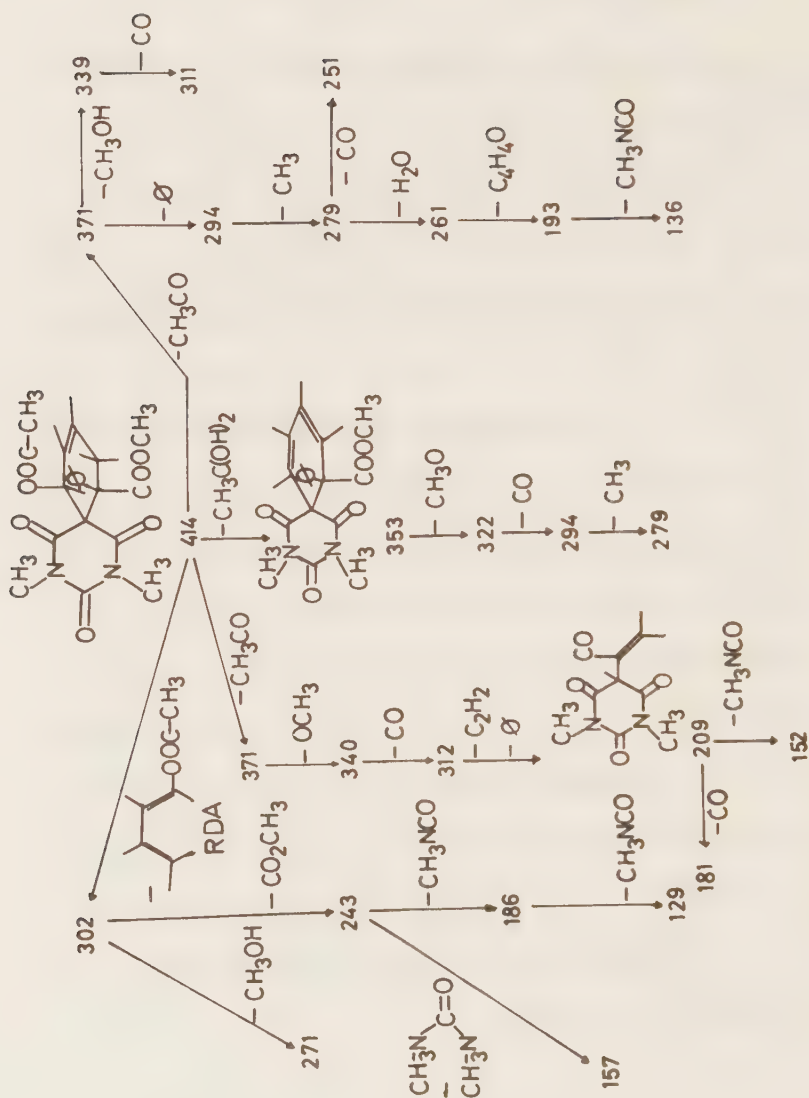


Abb. 70: Zerfallschema von 30

4.8.4. Kernresonanzspektren

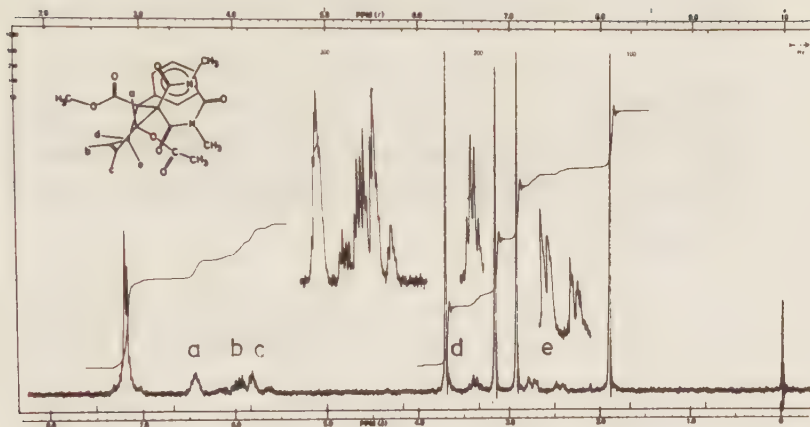


Abb. 71: ^1H -NMR-Spektrum von 30I

(Zuordnung der Protonen aufgrund des Verschiebungsexperimentes s. S. 150)

Es wurde versucht, mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie die sterischen Verhältnisse von 30 aufzuklären. Bei der Umsetzung von 26 mit Acetoxybutadien sind je nach der Orientierung des Acetoxybutadiens zum Dienophil 26 vier verschiedene Produkte möglich. Die ersten beiden auf dem im Reaktionsschema (s. S. 141) als A bezeichneten Wege, die anderen beiden auf dem Weg B. Modellbetrachtungen sowie die Beobachtungen bei den Reaktionen von 17 mit Dienophilen (s. S. 110) lassen den Weg A aus sterischen Gründen günstiger erscheinen. Das Spiransystem, das auf dem Wege A entsteht, hat zwei chirale C-Atome: C7 und C11, je nach der Orientierung der Substituenten sind zwei Diastereo-

mere zu erwarten. In Tabelle 50 sind die Kernresonanzspektren von 30I und 30II zusammengestellt.

Tabelle 50

Kernresonanzspektren der 2,4-Dimethyl-7-phenyl-7-äthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-diazaspiro(5,5)9-undecene 30

(CDCl₃, ppm)

	a	b	c	d	e	N2CH ₃	N4CH ₃	OCH ₃	Ø	OAc
30 I	6,53	6,12	5,92	3,50	2,28	3,20	2,97	3,80	7,33 ^x	1,93
30 II	5,87	6,28	5,46	3,37	3,00	3,33	3,23	3,50	7,28 ^y	1,87

x: scharfes Phenylsignal

y: Phenylsignal deutlich aufgespalten

Die Signale b und c, die den Protonen an der Doppelbindung zugeordnet werden, bilden ein AB-System mit der vicinalen Kopplungskonstanten $J_{bc} = 10$ Hz, die Signale d und e bilden ebenfalls ein AB-System mit der geminalen Kopplungskonstanten $J_{de} = 18$ Hz. Das Signal a, das dem Proton an dem mit der Acetoxygruppe substituierten C-Atom zugeordnet wird, erscheint in 30I bei tieferem Feld als in 30II. Es liegt nahe, diese Erscheinung mit der Stellung des Phenylrings in Zusammenhang zu bringen. Allerdings ist die Vorhersage schwer, mit welchem Vorzeichen der Anisotropieeffekt auf das Proton a wirkt (Abschirmung oder Entschirmung). Ein Vergleich mit 23 läßt für 30I eine Struktur möglich erscheinen, in der a zusammen mit der

Esterstruktur an C7 auf der gleichen Seite des Cyclohexensystems steht. Auffällig ist auch, daß in 30I der Phenylrest wesentlich weniger aufgespalten ist als in 30II. Diese Erscheinung könnte auch darauf zurückzuführen sein, daß der Phenylrest in 30II in seiner Drehbarkeit stärker eingeschränkt ist als im anderen Isomer.

4.8.5. Verschiebungsexperimente

Mit Hilfe von Verschiebungsexperimenten sollte versucht werden, die vorläufige oben erfolgte Zuordnung der Isomere 30 zu bestimmten Konfigurationen zu sichern und Aussagen über die Konformation zu treffen. In 30 sind fünf verschiedene Koordinationspunkte denkbar, deren Zusammenwirken bei diesem Verbindungstyp besonders schwierig abzuschätzen sein sollte. Bei den bisher untersuchten Ver-

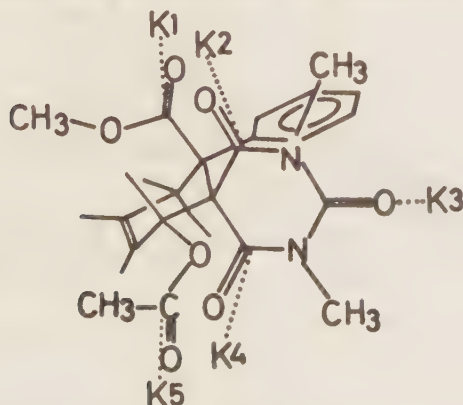


Abb. 72: Mögliche Koordinationspunkte in 30

bindungen war aus chemischen Gründen die Lage des bevorzugten Hauptkoordinationspunktes vorherzusagen. In diesem Falle ist jedoch eine Voraussage schwierig, da sowohl die Estergruppe an C7 als auch die Acetylgruppe an C11 eine Carbonylgruppe in der Nachbarschaft der Barbituratstruktur als Koordinationspunkt zur Verfügung stellen. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Konformation des Cyclohexensystems.

In Abb. 73 ist das Diagramm der Verschiebungsstärken der Signale von 30I bei zunehmender Konzentration an Verschiebungsreagens dargestellt.

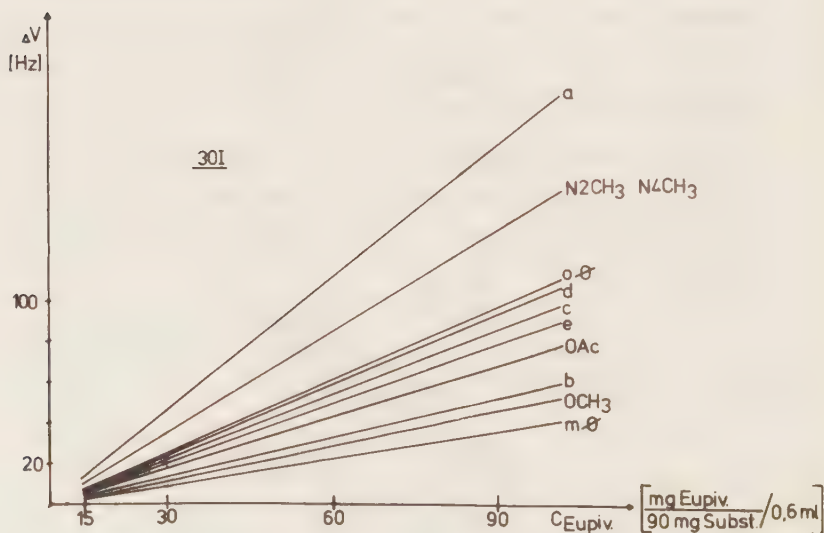
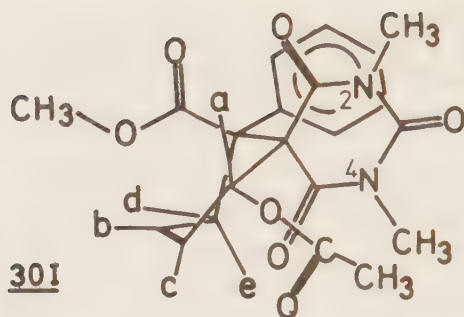


Abb. 73: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Proton a wird stärker als die N-Methylgruppe, die ortho-Phenylprotonen dagegen stärker als die übrigen Signale des Cyclohexensystems verschoben. Die Signale c, d und e werden in der genannten Reihenfolge stärker verschoben als das Signal b und die meta-Phenylprotonen, die in deutlichem Abstand folgen. Daraus wird die Lage des Hauptkoordinationspunkts K1-K2 ca. $4,7 \text{ \AA}$ vom C1 und dem Ester-carbonyl-C-Atom an C7 abgeleitet und von diesem Punkt aus die Werte der Tabelle 51 (s. S. 170) bestimmt. Auffällig ist die starke Abweichung zwischen berechneten und gemessenen Abständen für die Protonen c und b sowie für die ortho- und meta-Phenylprotonen. Diese Abweichung deutet auf das Wirken eines zusätzlichen Koordinationspunktes im Bereich K4-K5 hin. Dieses Zentrum wird ca. $4,7 \text{ \AA}$ vom C5 und dem Carbonyl-C-Atom der Acetylgruppe in C11 angenommen. Die von diesem Punkt ausgehenden Einflüsse sind in Tabelle 52 (s. S. 170) zusammengefaßt und werden bei den Verschiebungswerten in Tabelle 53 (s. S. 171) berücksichtigt. Die gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die Annahmen. Im Isomer 30I steht die Acetoxygruppe an C11, die Methylestergruppe an C7 und das Proton a an C11 auf der gleichen Seite des Cyclohexensystems, die Acetoxygruppe und der Phenylrest orientieren sich äquatorial, während Proton a an C11 und die Methylestergruppe sich axial einstellen. Die Konformation des Cyclohexensystems scheint die eines leicht gespannten Halbsessels zu sein.



Da wegen der Vielzahl gleichartiger Koordinationszentren die Ergebnisse eines Verschiebungsexperiments zum Strukturbeweis nicht ausreichend erschienen, wurde auch das andere Isomer 30II auf die gleiche Weise untersucht. Wie das Diagramm der Verschiebungsstärken der Protonen von 30II zeigt, wird in diesem System das Proton a schwächer als die beiden N-Methylsubstituenten verschoben.

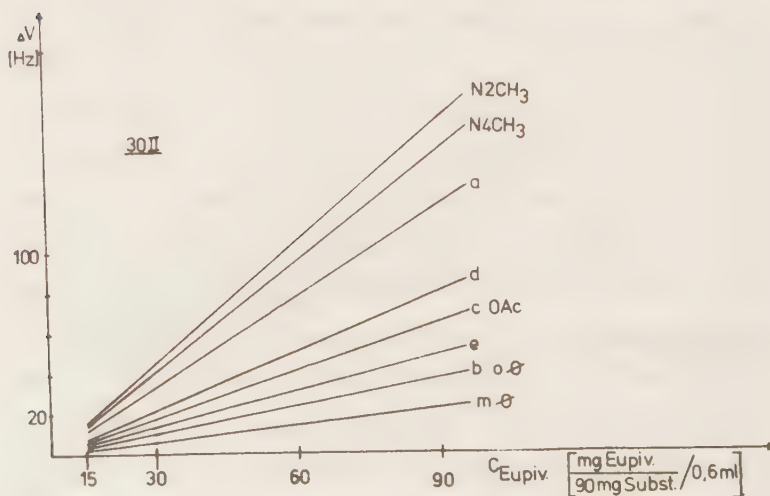
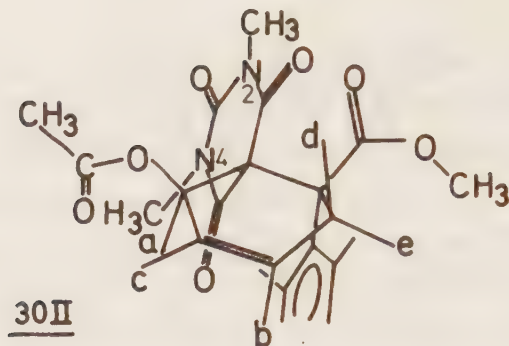


Abb. 74: Diagramm der Verschiebungsdifferenzen (ΔV) gegen die Europiumpivalatkonzentration (C_{Eupiv})

Im Gegensatz zu 30I wird in 30II das Proton a schwächer als die beiden N-Methylsubstituenten verschoben. Die restlichen Signale des Cyclohexensystems folgen in der Reihe d, c und b. Die Phenylprotonen weisen sehr geringe Verschiebungsstärken auf. Daraus wird die Lage des Hauptkoordinationspunkts K1-K2 ca. $4,7 \text{ \AA}$ von C1 und dem Carbonyl-C-Atom an C7 angenommen. Mit diesem Koordinationspunkt wurde in der üblichen Weise Tabelle 54 (s. S. 171) erstellt. Die beträchtlichen Differenzen zwischen gemessenen und berechneten Werten für die Protonen a und c weisen auf das Wirken eines zusätzlichen Koordinationspunktes im Bereich dieser Protonen hin. Dieses Zentrum K5 wird ca. $4,7 \text{ \AA}$ vom Carbonyl-C-Atom der Acetylgruppe an C11 und unterhalb des Cyclohexensystems angenommen. Tabelle 55 (s. S. 171) gibt die von diesem Punkt aus zu erwartenden Einflüsse wieder, die dann zur Verbesserung der Verschiebungsstärken von Tabelle 56 verwendet werden. Die befriedigende Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten Werten bestätigt die angenommenen Koordinationen sowie die Konfiguration und Konformation des Moleküls. In 30II steht die Acetoxygruppe an C11; die Methylestergruppe an C7 und die Acetoxygruppe stehen äquatorial am Cyclohexensystem, während sich der Phenylrest und das Proton a an C11 axial orientieren. In der axialen Stellung sollte der Phenylring in seiner freien Drehbarkeit behindert sein, wodurch seine Aufspaltung im Kernresonanzspektrum und die starke Abschirmung des Protons a erklärlich wären. Bei den Diels-Alder-Reaktionen von 26 mit Acetoxy-



butadien werden als Hauptprodukte die Spirobarbiturate erhalten, bei denen das Cyclohexensystem die Acetoxygruppe an C11 trägt. Von den beiden möglichen Orientierungen entsteht bevorzugt die, bei der der voluminöse Phenylrest äquatorial steht. Das andere thermodynamisch weniger günstige Isomer, in dem die Acetoxygruppe und die Methylstergruppe äquatorial stehen und der Phenylrest axial, entsteht in geringer Menge. Bei der Bildung der beiden Isomere 30I und 30II scheint sich die sterische Hinderung durch die Barbituratstruktur wesentlich geringer als die von Ester- und Phenylstruktur in 26 auszuwirken. Deshalb steht die Acetoxygruppe bevorzugt in unmittelbarer Nachbarschaft der Barbituratstruktur. Von dem sterisch weniger günstigen Isomer 30III, das die Acetoxygruppe an C8 trägt, entstehen nur sehr geringe Mengen. Diese Orientierung konnte bei 17 weder bei der Umsetzung mit 1-Acetoxy- noch mit 1-Methylbutadien beobachtet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die bei der Michaelreaktion von N-substituierten Barbitursäuren 1 mit 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-onen 2 in polaren und apolaren Lösungsmitteln mit und ohne Basenkatalyse entstehenden Reaktionsprodukte wurden als 7,11-Diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraone 3 identifiziert und die auftretenden Isomere getrennt. Die Konfiguration aller beobachteter Produkte wurde durch kernresonanzspektroskopische Untersuchungen und Verschiebungsexperimente aufgeklärt. Ein möglicher Mechanismus der Isomerisierung sowie eine Erklärung der Stereoselektivität der Synthese werden diskutiert. Nach der Oximierung wurden 3bI, 3bII und 3c nach Beckmann umgelagert. Die Reaktionsprodukte 15 wurden in ihrer Konfiguration und Konformation durch kernresonanzspektroskopische Untersuchung als 7,12-Diphenyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)duodecan-1,3,5,9-tetraone identifiziert. Die getroffenen Zuordnungen wurden durch ein Verschiebungsexperiment bestätigt.

N-substituierte Barbitursäuren wurden mit Mesoxalester und Phenylglyoxylsäuremethylester kondensiert. Die Struktur der Kondensationsprodukte 17 und 26 konnte aufgeklärt werden, die auftretenden Isomere durch Vergleich der Kernresonanzspektren in ihrer Struktur zugeordnet werden. Die Kondensationsprodukte 17 reagieren in einer Diels-Alder-Reaktion mit Dimethylbutadien, Cyclopentadien, 1-Acetoxy- und 1-Methylbutadien. Die entstehenden Produkte

konnten als Spirobarbiturate charakterisiert und die auftretenden Isomere getrennt werden. Die Struktur der isolierten Isomere wurde durch vergleichende Auswertung der Verschiebungsexperimente aufgeklärt. Das bei diesen Verbindungen zu beobachtende Problem der Mehrfachkoordination wurde durch die Annahme zweier resultierender Koordinationszentren behandelt. Die Zulässigkeit dieses Vorgehens wurde durch Berechnung bestätigt.

Die Kondensationsprodukte 26 wurden mit Dimethylbutadien und 1-Acetoxybutadien umgesetzt. Die Produkte konnten durch kernresonanzspektroskopische Untersuchung als Spirobarbiturate identifiziert werden, die entstandenen Isomere wurden getrennt. Durch vergleichende Auswertung der Verschiebungswerte konnte die Konfiguration der Produkte aufgeklärt werden. Berechnung der bei der angenommenen Mehrfachkoordination zu erwartenden Verschiebungsstärken und Vergleich der daraus berechneten Abstände mit Modellen bestätigten die mit der verwendeten Methode erhaltenen Ergebnisse.

T A B E L L E N

In den folgenden Tabellen haben die in den Überschriften verwendeten Symbole nachstehende Bedeutung:

- β : Winkel zwischen Koordinationsachse und betrachtetem Proton am Koordinationspunkt gemessen
- V: Verschiebungsstärke (zur Dimension beachte die Ausführungen auf S. 33)
- r(rel): relativer Abstand aus der Verschiebungsstärke nach der McConnel-Beziehung berechnet (s. S. 33)
- r($\bar{A}$): durch Normierung am festgelegten Abstand aus r(rel) errechneter Abstand in $\bar{A}$ (s. S. 37)
- r(gem): Abstand Koordinationspunkt - betrachtetes Proton im Modell gemessen
- Diff.: Differenz zwischen gemessenen und berechneten Abständen der betrachteten Protonen vom Koordinationspunkt

Tabelle 4 3c

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	12 $^{\circ}$	7,45	0,630	6,00	6,80	+ 0,80
b	26 $^{\circ}$	10,50	0,514	4,90	4,90	$\pm$ 0,00
c	26 $^{\circ}$	10,15	0,520	4,59	4,59	$\pm$ 0,00
N2 CH ₃	8 $^{\circ}$	4,70	0,745	7,10	11,00	+ 3,90
N4 CH ₃	43 $^{\circ}$	4,30	0,520	4,95	7,80	+ 2,85

Tabelle 5 3bI

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	48 $^{\circ}$	4,00	0,440	4,20	4,20	$\pm$ 0,00
b	42 $^{\circ}$	12,00	0,380	3,60	3,60	$\pm$ 0,00
c	38 $^{\circ}$	4,50	0,580	5,50	5,50	$\pm$ 0,00
NCH ₃	6 $^{\circ}$	2,30	0,950	9,10	10,10	+ 1,00
NH	30 $^{\circ}$	12,00	0,470	4,50	4,50	$\pm$ 0,00

Tabelle 6 3bII

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	35 $^{\circ}$	8,30	0,500	5,20	5,20	$\pm$ 0,00
b	22 $^{\circ}$	3,30	0,780	8,20	8,20	$\pm$ 0,00
c	34 $^{\circ}$	3,00	0,710	7,45	7,50	+ 0,05
NCH ₃	6 $^{\circ}$	3,00	0,855	9,00	9,80	+ 0,80
NH	35 $^{\circ}$	14,45	0,410	4,30	4,30	$\pm$ 0,00

Tabelle 8 15c

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	28°	58,0	0,285	4,65	4,65	$\pm$ 0,00
b	32°	3,0	0,728	11,90	10,40	- 1,50
c	15°	5,0	0,710	11,60	11,80	+ 0,20
d	30°	10,0	0,500	8,10	7,55	- 0,55
e	22°	14,0	0,480	7,85	7,65	- 0,20
f	25°	33,0	0,354	5,75	5,80	+ 0,05
g	18°	38,0	0,360	5,85	5,90	+ 0,05
h	21°	21,0	0,425	6,90	6,90	$\pm$ 0,00
NH	26°	61,0	0,285	4,65	4,55	- 0,10

Tabelle 10 19c

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a,b	20°	5,2	0,682	6,80	6,8	$\pm$ 0,00
c,d	19°	3,8	0,762	7,60	7,6	$\pm$ 0,00
CH ₃ C9	12°	0,8	1,327	10,05	13,3	- 3,25
CH ₃ C10	10°	0,8	1,336	10,30	13,3	- 3,00
NCH ₃	54°	9,0	0,159	5,25	1,6	+ 3,65

Tabelle 11 19c

	β	r(gem)	Versch.Zahl	mittl. Versch.Zahl
NCH ₃ I	42°	5,70	3,5(x 10 ⁻³)	2,5
NCH ₃ II	23°	9,70	1,6	
a,c	44°	4,90	4,7	2,7
b,d	42°	6,55	2,3	
CH ₃ C9	71°	5,90	- 2,7	- 2,7
CH ₃ C10				

Tabelle 12 19c

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\text{\AA}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a,b	20°	4,7	0,705	6,80	6,70	+ 0,1
c,d	19°	3,3	0,799	7,60	7,60	$\pm$ 0,0
CH ₃ C9	12°	1,3	1,129	10,05	10,75	- 0,7
CH ₃ C10	10°	1,3	1,137	10,30	10,80	- 0,5
NCH ₃	54°	8,5	0,163	5,25	1,55	+ 3,7

Tabelle 13 19b

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a,b	18°	2,85	0,844	6,70	6,75	+ 0,05
c	22°	2,15	0,902	7,15	7,10	- 0,05
d	20°	1,75	0,975	7,75	7,75	$\pm$ 0,00
CH ₃ C9	13°	0,55	1,498	11,90	9,95	- 1,95
CH ₃ C10	12°	0,55	1,504	11,95	10,30	- 1,65
NCH ₃	38°	7,10	0,495	3,95	6,90	+ 2,95
NH	44°	13,10	0,384	2,75	3,55	+ 0,80

Tabelle 14 19b

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	55°	6,20	- 0,05 ($\times 10^{-3}$)
b	54°	5,30	0,20
c	37°	5,85	4,50
d	38°	6,75	2,80
CH ₃ C9	78°	4,10	- 1,30
CH ₃ C10	68°	3,55	- 1,30
NCH ₃	27°	5,00	11,00
NH	5°	8,75	2,90

Tabelle 15 19b

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\text{\AA}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a	18°	2,850	0,844	6,70	6,75	- 0,05
b	18°	2,850	0,844	6,70	6,75	- 0,05
c	20°	1,750	0,980	7,80	7,80	$\pm$ 0,00
d	22°	2,100	0,909	7,25	7,10	+ 0,15
CH ₃ C9	13°	0,875	1,283	10,20	9,95	+ 0,35
CH ₃ C10	12°	0,875	1,288	10,25	10,30	- 0,05
NCH ₃	38°	6,800	0,503	4,00	6,90	- 2,90
NH	44°	13,000	0,349	2,80	3,55	- 0,75

Tabelle 17 21c

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	17°	0,70	1,355	10,85	8,60	- 2,25
b	16°	1,00	1,210	9,70	8,55	- 1,35
c	15°	2,75	0,868	6,95	6,95	$\pm$ 0,00
d	21°	2,45	0,870	6,95	7,65	+ 0,70
e	20°	2,50	0,870	6,95	7,30	+ 0,35
f	8°	1,60	1,066	8,55	8,55	$\pm$ 0,00
NCH ₃	54°	9,65	0,156	1,25	6,00	+ 4,75
NCH ₃	54°	9,65	0,156	1,25	6,00	+ 4,75

Tabelle 18 21c

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	69°	4,10	- 8,92 ($\times 10^{-3}$)
b	77°	4,75	- 7,91
c	60°	6,66	- 0,87
d	46°	6,20	+ 1,89
e	47°	7,70	+ 0,86
f	60°	7,40	- 0,62
NCH ₃	16°	4,10	+ 25,70
NCH ₃	16°	9,60	+ 2,00

Tabelle 19 21c

	B	V (korr)	r(rel) (korr)	r(Å) (korr)	r(gem)	Diff.
a	17°	1,60	1,029	8,35	8,60	+ 0,25
b	16°	1,80	0,995	8,05	8,35	+ 0,30
c	15°	2,85	0,858	6,95	6,95	± 0,00
d	21°	2,25	0,859	7,25	7,65	+ 0,40
e	20°	2,45	0,876	7,10	7,30	+ 0,20
f	8°	1,70	1,055	8,55	8,55	± 0,00
NCH ₃	54°	7,95	0,166	1,35	6,00	+ 4,65
NCH ₃	54°	7,95	0,166	1,35	6,00	+ 4,65

Tabelle 20 21bI

	B	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	17°	1,70	1,008	8,55	8,6	+ 0,05
b	16°	2,00	0,960	8,15	8,35	+ 0,20
c	15°	3,30	0,817	6,95	6,95	± 0,00
d	21°	3,30	0,788	6,70	7,65	+ 0,95
e	20°	4,85	0,698	5,95	7,30	+ 1,35
f	8°	2,65	0,902	7,65	8,55	+ 0,90
NCH ₃	54°	6,00	0,182	1,55	6,00	+ 4,45
NH	51°	10,70	0,260	2,20	5,35	+ 3,15

Tabelle 21 21bI

	B	r(gem)	Versch.Zahl
a	41°	7,00	2,1 (x 10 ⁻³)
b	38°	7,80	1,8
c	39°	6,35	3,2
d	33°	4,45	12,6
e	29°	3,65	26,6
f	44°	4,00	8,6
NCH ₃	19°	9,55	1,9
NH	35°	3,55	6,3

Tabelle 22 21bI

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\text{\AA}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a	17°	1,50	1,051	8,65	8,60	- 0,05
b	16°	1,80	0,995	8,20	8,35	+ 0,15
c	15°	3,00	0,843	6,95	6,95	$\pm$ 0,00
d	21°	2,05	0,923	7,60	7,65	+ 0,05
e	20°	2,20	0,098	7,50	7,30	- 0,20
f	8°	1,80	1,026	8,45	8,55	+ 0,10
NCH ₃	54°	5,80	0,185	1,50	6,00	+ 4,50
NH	51°	10,05	0,266	2,20	5,35	+ 3,15

Tabelle 23 21bII

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	17°	0,20	2,058	14,55	8,60	- 5,95
b	16°	0,40	1,642	11,60	8,35	- 3,25
c	15°	1,90	0,982	6,95	6,95	$\pm$ 0,00
d	21°	1,95	0,939	6,65	7,65	+ 1,00
e	20°	2,50	0,870	6,15	7,30	+ 1,15
f	8°	1,50	1,090	7,70	8,55	+ 0,85
NCH ₃	54°	16,20	0,226	1,60	5,35	+ 3,75
NH	51°	15,10	0,134	1,00	6,00	+ 5,00

Tabelle 24 21bII

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\text{\AA}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a	17°	1,10	1,160	8,70	8,60	- 0,10
b	16°	1,20	1,139	8,55	8,35	- 0,20
c	15°	2,00	0,965	7,25	6,95	- 0,30
d	21°	1,75	0,973	7,30	7,65	+ 0,35
e	20°	2,40	0,882	6,65	7,30	+ 0,65
f	8°	1,55	1,078	8,10	8,55	+ 0,45
NCH ₃	54°	15,90	0,132	1,00	6,00	+ 5,00
NH	51°	14,50	0,235	1,75	6,00	+ 4,25

Tabelle 25 21dI

	β	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	22°	1,40	1,041	9,05	8,90	- 0,15
b	22°	1,65	0,985	8,55	8,25	- 0,30
c	13°	3,45	0,812	7,05	7,05	$\pm$ 0,00
d	18°	2,70	0,859	7,45	8,05	+ 0,60
e	17°	3,55	0,789	6,85	7,50	+ 0,75
f	5°	2,35	0,944	8,20	8,75	+ 0,55
NH	50°	8,30	0,307	2,65	6,30	+ 3,65
N oØ	56°	2,30	---	---	6,50	---
N mØ	69°	0,90	---	---	8,65	---

Tabelle 26 21dI

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r(Å) (korr)	r(gem)	Diff.
a	22°	1,30	1,067	9,10	8,90	- 0,20
b	22°	1,60	0,996	8,50	8,25	- 0,25
c	13°	3,33	0,824	7,05	7,05	$\pm$ 0,00
d	18°	2,20	0,920	7,95	8,95	+ 0,10
e	17°	2,50	0,887	7,60	7,50	- 0,10
f	5°	2,00	0,996	8,50	8,75	+ 0,25
NH	50°	8,05	0,310	2,65	6,30	+ 3,65
N oØ	56°	2,20	---	---	6,50	---
N mØ	69°	0,95	---	---	8,65	---

Tabelle 27 21dII

	β	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	22°	- 0,50	---	---	8,90	---
b	22°	- 0,55	---	---	8,25	---
c	13°	+ 1,45	1,084	7,05	7,05	$\pm$ 0,00
d	18°	+ 1,30	1,096	7,15	8,05	+ 0,90
e	17°	+ 1,80	0,989	6,45	7,50	+ 1,15
f	5°	+ 0,95	1,277	8,30	8,75	+ 0,45
NH	50°	+11,90	0,272	1,75	6,30	+ 4,55
N oØ	56°	+ 9,60	---	---	6,50	---
N mØ	69°	+ 3,30	---	---	8,65	---

Tabelle 28 21dII

	β	$r(\text{gem})$	Versch.Zahl
a	70°	3,75	- 12,3 ($\times 10^{-3}$)
b	80°	3,90	- 15,3
c	70°	5,75	- 3,4
d	48°	5,70	+ 1,85
e	52°	6,95	+ 0,44
f	65°	6,80	- 1,5
NH	14°	5,25	+ 12,6
N o $\emptyset$	25°	9,25	+ 1,8
N m $\emptyset$	27°	12,10	+ 0,78

Tabelle 29 21dII

	β	V (korr)	$r(\text{rel})$ (korr)	$r(\text{\AA})$ (korr)	$r(\text{gem})$	Diff.
a	22°	0,75	1,282	8,95	8,90	- 0,05
b	22°	1,00	1,164	8,15	8,25	+ 0,10
c	13°	1,80	1,009	7,05	7,05	$\pm$ 0,00
d	18°	1,10	1,159	8,10	8,05	- 0,05
e	17°	1,75	0,999	7,00	7,50	+ 0,50
f	5°	1,10	1,216	8,50	8,75	+ 0,25
NH	50°	10,65	0,282	1,95	6,30	+ 4,35
N o $\emptyset$	56°	9,40	---	---	6,50	---
N m $\emptyset$	69°	3,20	---	---	8,65	---

Tabelle 31 23c

	β	V	$r(\text{rel})$	$r(\text{\AA})$	$r(\text{gem})$	Diff.
a	28°	8,05	0,550	4,90	6,00	+ 1,10
b	16°	2,60	0,880	7,90	8,25	+ 0,35
c	19°	3,60	0,776	6,95	8,80	+ 1,85
d	18°	3,85	0,764	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	3,40	0,828	7,40	7,30	- 0,10
N2 CH ₃	54°	7,95	0,166	1,50	5,35	+ 3,85
N4 CH ₃	28°	7,30	0,568	5,00	9,90	+ 4,90

Tabelle 32 23c

	β	$r(\text{gem})$	Versch.Zahl
a	24°	5,50	$9,05 \cdot 10^{-3}$
b	22°	9,75	1,70
c	12°	7,40	4,60
d	32°	9,55	1,20
e	25°	9,75	1,50
N2 CH ₃	54°	5,90	0,24
N4 CH ₃	30°	10,00	1,25

Tabelle 33 23c

	β	V (korr)	$r(\text{rel})$ (korr)	$r(\text{\AA})$ (korr)	$r(\text{gem})$	Diff.
a	28°	3,55	0,722	6,05	6,00	- 0,05
b	16°	1,75	1,004	8,40	8,25	- 0,15
c	19°	1,30	1,089	9,15	8,80	- 0,35
d	18°	3,15	0,816	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	2,65	0,899	7,50	7,30	- 0,20
N2 CH ₃	54°	7,20	0,172	1,45	5,35	+ 3,90
N4 CH ₃	28°	7,20	0,570	4,80	9,90	+ 5,10

Tabelle 34 23bI

	β	V	$r(\text{rel})$	$r(\text{\AA})$	$r(\text{gem})$	Diff.
a	28°	10,00	0,512	4,55	6,00	+ 1,45
b	16°	3,20	0,821	7,30	8,25	+ 0,90
c	19°	4,30	0,731	6,50	8,80	+ 2,30
d	18°	3,75	0,770	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	4,20	0,771	6,85	7,30	+ 0,45
NH	54°	35,20	0,101	0,90	5,35	+ 4,45
NCH ₃	28°	19,45	0,410	3,65	9,90	+ 6,25

Tabelle 35 23bI

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\text{\AA}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a	28°	3,90	0,700	5,75	6,00	+ 0,25
b	16°	2,05	0,953	7,85	8,25	+ 0,40
c	19°	1,20	1,119	9,20	8,80	- 0,40
d	18°	2,95	0,834	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	3,20	0,844	6,95	7,30	+ 0,35
NH	54°	35,05	0,101	0,90	5,35	+ 4,45
NCH ₃	28°	18,45	0,417	3,45	9,90	+ 6,45

Tabelle 36 23bII

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	28°	4,40	0,673	5,75	6,00	+ 0,25
b	16°	2,20	0,930	7,90	8,25	+ 0,35
c	19°	3,00	0,825	7,05	8,80	+ 1,75
d	18°	3,30	0,804	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	2,60	0,905	7,70	7,30	- 0,40
NCH ₃	54°	13,70	0,138	1,20	5,35	+ 4,15
NH	22°	18,80	0,438	3,75	8,90	+ 5,15

Tabelle 37 23bII

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	7°	5,85	9,80 ($\times 10^{-3}$)
b	54°	4,85	0,30
c	31°	4,50	13,20
d	54°	6,20	0,30
e	54°	4,85	0,30
NH	28°	8,80	1,96
NCH ₃	48°	3,75	6,50

Tabelle 38 23bII

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r(λ) (korr)	r(gem)	Diff.
a	28°	3,50	0,733	6,25	6,00	- 0,25
b	16°	2,15	0,938	8,00	8,25	+ 0,25
c	19°	1,70	0,997	8,50	8,80	+ 0,30
d	18°	3,30	0,804	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	2,55	0,910	7,75	7,30	- 0,40
NCH ₃	54°	12,80	0,142	1,20	5,35	+ 4,15
NH	22°	18,40	0,441	3,75	8,90	+ 5,15

Tabelle 39 23d

	β	V	r(rel)	r(λ)	r(gem)	Diff.
a	28°	5,05	0,624	5,25	6,00	+ 0,75
b	16°	2,05	0,953	8,00	8,25	+ 0,25
c	19°	2,80	0,844	7,10	8,80	+ 1,70
d	18°	3,15	0,816	6,85	6,85	$\pm$ 0,00
e	9°	2,55	0,911	7,65	7,30	- 0,35
NH	22°	14,45	0,478	4,00	3,75	+ 0,25
N o ϕ	54°	7,90	0,167	1,40	1,10	- 0,30

Tabelle 40 23d

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r(λ) (korr)	r(gem)	Diff.
a	28°	4,05	0,691	5,80	6,00	+ 0,20
b	16°	2,00	0,960	8,05	8,25	+ 0,20
c	19°	1,50	1,039	8,70	8,80	+ 0,10
d	18°	3,10	0,820	6,90	6,85	- 0,05
e	9°	2,50	0,917	7,70	7,30	- 0,40
NH	22°	14,25	0,480	4,05	3,75	- 0,30
N o ϕ	54°	7,25	0,171	1,45	1,10	- 0,35

Tabelle 43 29c

	B	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	21°	8,20	0,582	6,45	6,50	+ 0,05
b	20°	5,90	0,654	7,20	7,25	+ 0,05
c	18°	5,20	0,691	7,65	7,60	- 0,05
d	17°	4,50	0,729	8,05	8,05	± 0,00
CH ₃ C9	16°	1,45	1,069	11,80	10,65	- 1,15
CH ₃ C10	8°	0,40	1,693	18,70	10,85	- 7,85
oØ	18°	5,10	0,695	7,70	7,65	- 0,05
mØ	28°	1,70	0,923	10,20	8,20	- 2,00
N2 CH ₃	46°	9,65	0,359	4,00	6,20	+ 2,20
N4 CH ₃	53°	10,35	0,205	2,25	4,25	+ 2,00

Tabelle 44 29c

	B	r(gem)	Versch.Zahl
a	38°	6,90	0,26 (x 10 ⁻³)
b	45°	6,65	0,17
c	40°	5,85	0,38
d	36°	4,30	1,20
CH ₃ C9	73°	6,10	- 0,33
CH ₃ C10	76°	3,80	- 1,50
oØ	34°	4,45	1,20
mØ	71°	4,00	- 1,07
N2 CH ₃	4°	9,60	0,22
N4 CH ₃	36°	5,40	0,61

Tabelle 45 29c

	B	V (korr)	r(rel) (korr)	r(Å) (korr)	r(gem)	Diff.
a	21°	7,90	0,590	6,20	6,50	+ 0,30
b	20°	5,70	0,661	6,95	7,25	+ 0,30
c	18°	4,80	0,709	7,45	7,60	+ 0,15
d	17°	3,30	0,808	8,50	8,05	- 0,45
CH ₃ C9	16°	1,75	1,035	10,90	10,65	- 0,25
CH ₃ C10	8°	1,90	1,010	10,60	10,85	+ 0,15
oØ	18°	3,90	0,760	8,00	7,65	- 0,35
mØ	28°	2,80	0,782	8,20	8,20	± 0,00
N2 CH ₃	46°	9,45	0,362	3,80	6,20	+ 2,40
N4 CH ₃	53°	9,75	0,207	2,20	4,25	+ 2,05

Tabelle 46 29bI

	β	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	27°	9,70	0,522	5,90	5,90	$\pm$ 0,00
b	25°	8,75	0,569	6,45	6,65	+ 0,20
c	26°	8,25	0,557	6,30	6,50	+ 0,20
d	19°	4,90	0,700	7,90	7,80	- 0,10
CH ₃ C9	25°	1,15	1,083	12,25	10,35	- 1,90
CH ₃ C10	20°	1,70	0,999	11,20	10,45	- 0,75
oØ	12°	5,40	7,020	7,95	7,60	- 0,35
mØ	26°	2,70	0,808	9,15	9,85	+ 0,70
NCH ₃	35°	18,90	0,377	4,30	7,50	+ 3,20
NH	52°	24,00	0,177	2,00	3,90	+ 1,90

Tabelle 47 29bII

	β	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a, b	20°	11,55	0,523	6,90	6,90	$\pm$ 0,00
c	15°	8,00	0,680	8,00	8,20	+ 0,20
d	17°	7,40	0,618	8,15	8,60	+ 0,45
CH ₃ C9	16°	3,65	7,860	10,35	10,40	+ 0,05
CH ₃ C10	7°	2,90	0,877	11,55	11,35	- 0,20
oØ	16°	9,10	0,579	7,65	7,25	- 0,40
mØ	31°	2,05	0,837	11,05	8,95	- 2,10
NCH ₃	38°	35,40	0,290	3,85	8,50	+ 4,65
NH	42°	23,90	0,302	4,00	5,40	+ 1,40

Tabelle 48 29bII

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	32°	7,60	2,60 ($\times 10^{-3}$)
b	43°	7,35	1,50
c	38°	4,25	11,20
d	31°	5,45	7,4
CH ₃ C9	47°	9,15	0,52
CH ₃ C10	57°	6,95	- 0,33
oØ	59°	4,05	- 3,10
mØ	78°	4,25	-11,30
NCH ₃	20°	8,85	2,40
NH	42°	5,30	1,05

Tabelle 49 29bII

	β	V (korr)	r(rel) (korr)	r(Å) (korr)	r(gem)	Diff.
a	20°	11,15	0,529	6,95	6,90	- 0,05
b	20°	11,32	0,526	6,90	6,90	$\pm$ 0,00
c	15°	6,30	0,658	8,65	8,20	- 0,45
d	17°	6,35	0,650	8,55	8,60	+ 0,05
CH ₃ C ₉	16°	3,55	0,793	10,40	10,40	$\pm$ 0,00
CH ₃ C ₁₀	7°	2,95	0,872	11,45	11,35	+ 0,10
oØ	16°	9,55	0,570	7,45	7,25	- 0,20
mØ	31°	3,80	0,682	8,95	8,95	$\pm$ 0,00
NCH ₃	38°	35,05	0,291	3,80	8,50	+ 4,70
NH	42°	23,75	0,302	3,95	5,40	+ 1,45

Tabelle 51 30I

	β	V	r(rel)	r(Å)	r(gem)	Diff.
a	29°	7,95	0,546	5,35	5,40	+ 0,05
b	22°	2,25	0,889	8,70	9,15	+ 0,45
c	27°	3,85	0,711	6,95	8,35	+ 1,60
d	28°	4,20	0,683	6,70	6,70	$\pm$ 0,00
e	20°	3,50	0,778	7,65	7,85	+ 0,20
oØ	15°	4,40	0,742	7,30	6,95	- 0,35
mØ	26°	1,50	0,983	9,65	9,05	- 0,60
N2 CH ₃	51°	6,00	0,314	3,10	4,20	+ 0,90
N4 CH ₃	19°	6,10	0,645	6,40	9,30	+ 2,90

Tabelle 52 30I

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	6°	6,25	8,06 ($\times 10^{-3}$)
b	47°	4,70	3,80
c	27°	4,20	18,60
d	36°	6,90	2,95
e	47°	5,95	1,90
oØ	45°	6,55	1,80
mØ	64°	7,40	- 1,05
N2 CH ₃	30°	9,20	1,60
N4 CH ₃	66°	4,45	- 5,70

Tabelle 53 30I

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
		(korr)	(korr)	(korr)		
a	29°	7,20	0,564	5,40	5,40	$\pm$ 0,00
b	22°	1,90	0,940	9,05	9,15	+ 0,10
c	27°	2,15	0,863	8,30	8,35	+ 0,05
d	28°	3,95	0,697	6,70	6,70	$\pm$ 0,00
e	20°	3,30	0,794	7,65	7,85	+ 0,20
o $\emptyset$	15°	4,25	0,750	7,20	6,95	+ 0,25
m $\emptyset$	26°	1,60	0,962	9,25	9,05	+ 0,20
N2 CH ₃	51°	5,95	0,316	3,05	4,20	+ 1,15
N4 CH ₃	19°	6,75	0,629	6,05	9,30	+ 3,25

Tabelle 54 30II

	β	V	r(rel)	r($\text{\AA}$)	r(gem)	Diff.
a	11°	6,30	0,669	5,10	8,05	+ 2,95
b	30°	1,90	1,077	8,20	8,20	$\pm$ 0,00
c	25°	3,25	0,766	5,80	8,50	+ 2,70
d	29°	4,05	0,684	5,20	5,20	$\pm$ 0,00
e	19°	2,45	0,882	6,70	6,60	- 0,10
o $\emptyset$	16°	2,25	0,923	7,00	7,05	+ 0,05
m $\emptyset$	20°	1,00	1,181	5,95	9,65	+ 0,70
N2 CH ₃	54°	8,45	0,163	1,25	3,45	+ 2,20
N4 CH ₃	32°	7,60	0,534	4,05	8,90	+ 4,85

Tabelle 55 30II

	β	r(gem)	Versch.Zahl
a	10°	4,25	24,80 ($\times 10^{-3}$)
b	30°	6,20	5,25
c	24°	5,00	12,00
d	13°	8,25	3,30
e	24°	8,35	2,60
o $\emptyset$	27°	7,15	3,80
m $\emptyset$	50°	6,60	0,85
N2 CH ₃	22°	9,95	1,60
N4 CH ₃	53°	6,60	0,30

Tabelle 56 30II

	B	V (korr)	r(rel) (korr)	r($\overset{Q}{A}$) (korr)	r(gem)	Diff.
a	11°	1,35	1,133	8,15	8,05	- 0,10
b	30°	0,85	1,137	8,15	8,20	+ 0,05
c	25°	0,85	1,199	8,60	8,50	+ 0,10
d	29°	3,40	7,250	5,20	5,20	$\pm$ 0,00
e	19°	1,95	0,952	6,85	6,60	- 0,25
o $\emptyset$	16°	1,50	1,057	7,60	7,25	- 0,35
m $\emptyset$	20°	0,85	1,247	8,95	9,30	+ 0,35
N2 CH ₃	54°	8,15	0,156	1,20	3,45	+ 2,25
N4 CH ₃	32°	7,55	0,535	3,85	8,90	+ 5,05

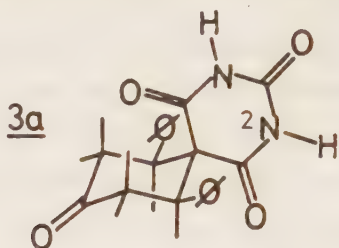
E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

Allgemeine Bemerkungen

Die Infrarotspektren wurden mit dem Gerät 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren erfolgte mit den kernresonanzspektrometern T-60, A-60-A und XL-100 der Fa. Varian mit TMS als innerem Standard. Die angegebenen ppm-Werte beziehen sich auf die δ -Skala. Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem GCMS-System Varian-Mat 111 bei 70 eV durchgeführt. Die DC-Trennungen erfolgten mit der Ausrüstung der Fa. Desaga bei Kammerfüllung. Die Elementaranalysen wurden mit dem CHN-Autoanalyser der Fa. Hewlett-Packard bestimmt. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Heiztisch-Mikroskop der Fa. Zeiss ermittelt, sie sind unkorrigiert angegeben.

Die Verschiebungsexperimente wurden folgendermaßen durchgeführt: 90 mg Substanz und verschiedene gewogene Mengen von Europium-pivalat wurden in CDCl_3 zu 0,6 ml gelöst und nach dem Klären mittels einer Glassinterfritte das jeweilige Kernresonanzspektrum aufgenommen. Die erhaltenen Verschiebungswerte sind als Funktion dieser Konzentrationen nicht gut reproduzierbar. Deshalb sind die Konzentrationsangaben an Europiumpivalat und Substrat in den Diagrammen als ca.-Werte zu verstehen. Die Konzentrationsangaben werden aus den auf S. 33 angeführten Gründen für die Auswertung der Verschiebungsexperimente nicht benötigt, da hierbei nur relative Verschiebungsstärken von Belang sind.

7,11-Diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (3a)



Verfahren I

0,02 Mol (2,56 g) Barbitursäure (1a) und 0,02 Mol (4,6 g) Dibenzalacetone (2) werden in 100 ml eines Methanol-Wasser-Gemisches 1:1 suspendiert und 48 Stunden unter Rühren gekocht. Die trübe Suspension wird nach 48 Stunden filtriert und das feste Reaktionsprodukt aus Eisessig umkristallisiert.

Verfahren II

Die Barbitursäure wird in wässriger Natronlauge gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Äthanol versetzt. Dann wird unter Erwärmen und Rühren tropfenweise das Dibenzalacetone in alkoholischer Lösung zugefügt und über Nacht am Rückfluß erhitzt. Die nach dem Ansäuern mit Eisessig ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 4,8 g (66% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp: 293° (Eisessig)

Analyse: Ber. C 69,60 H 5,01 N 7,73

Gef. C 69,40 H 4,97 N 7,86

C₂₁H₁₈N₂O₄ (362,39)

Allgemeine Darstellungsvorschrift für die 7,11-Diphenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon 3b-3f

0,02 Mol N- bzw. N'-substituierte Barbitursäure 1^{142,143)} und
0,02 Mol 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on (2) werden in
Methanol oder Äthanol suspendiert und mit einer Spatel-
spitze Natriumalkoholat versetzt. Die Mischung wird unter
Rühren bis zur Klärung erhitzt. Dann wird das Lösungs-
mittel abgezogen und der gelbe Rückstand in einem ge-
eigneten Lösungsmittel aufgenommen und das Reaktionspro-
dukt auskristallisiert.

2-Methyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-
tetraon (3bI) und 4-Methyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro-
(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (3bII)

Nach der allgemeinen Darstellungsvorschrift wurde aus 1b
und 2 das Isomerengemisch 3bI und 3bII dargestellt und
aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 4,6 g (61 % d. Th.)

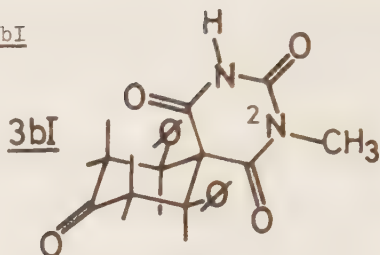
Analyse: Ber. C 70,20 H 5,35 N 7,44

Gef. C 70,09 H 5,39 N 7,53

$C_{22}H_{20}N_2O_4$ (376,4)

Zur Trennung der Isomere sind Aceton, Methanol und
Chloroform geeignet.

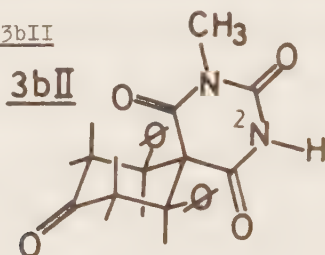
Verbindung 3bI



Farblose Kristalle, Fp 222° (Aceton)

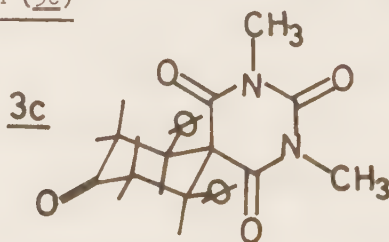
MS: 376 (M⁺), 244, 229, 186, 172, 146, 104

Verbindung 3bII



Farblose Kristalle, Fp 199° (Aceton)

2,4-Dimethyl-7,11-diphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (3c)



1c und 2 lieferten 3c, Kristallisation aus Eisessig.

Ausbeute: 5,0 g (64% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 254° (Eisessig)

Farblose Kristalle, Fp 263° (Aceton)

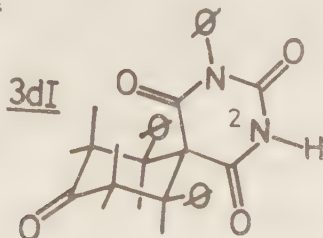
Analyse: Ber. C 73,95 H 5,05 N 6,39

Gef. C 73,48 H 5,10 N 6,68

$C_{27}H_{22}N_2O_4$ (438,48)

IR (KBr) cm^{-1} : 3220, 3120, 1765, 1725, 1715, 1690,
1500, 1460, 1415, 1390, 1375, 1330,
775, 760, 740, 705, 690

Verbindung 3dI



Farblose Kristalle, Fp 240° (Aceton)

Analyse: Ber. C 73,95 H 5,05 N 6,39

Gef. C 73,69 H 5,01 N 6,12

$C_{27}H_{22}N_2O_4$ (438,48)

IR (KBr) cm^{-1} : 3220, 1760, 1725, 1715, 1690, 1500,
1460, 1410, 1360, 1340, 770, 760,
730, 705, 690

2,7,11-Triphenyl-4-methyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-

1,3,5,9-tetraon (3eII) und 2-Methyl-4,7,11-triphenyl-2,4-

diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (3eI)

1e und 2 lieferten das Isomerengemisch 3eI und 3eII,
Kristallisation aus Benzol.

Analyse: Ber. C 70,76 H 5,68 N 7,18

Gef. C 70,60 H 5,66 N 7,14

$C_{23}H_{22}N_2O_4$ (390,44)

MS: 390 (M^+), 258, 243, 235, 200, 186, 156, 146

IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1715, 1680, 1670, 1490, 1445,
1420, 1380, 1345, 750, 700

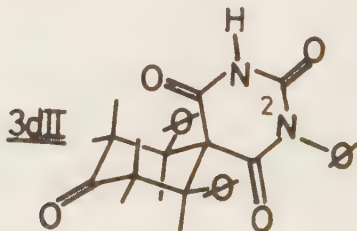
2,7,11-Triphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-
tetraon(3dII) und 4,7,11-Triphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)-
undecan-1,3,5,9-tetraon (3dI)

1d und 2 lieferten das Isomerengemisch 3dI und 3dII,
Kristallisation aus Benzol.

Ausbeute: 5,3 g (60% d. Th.)

Trennung der Isomere: Das Kristallgemisch wird in wenig
heißem Benzol gelöst und ruhiggestellt. Das Isomer 3dI
kristallisiert an der Gefäßwandung und läßt sich durch
vorsichtiges Dekantieren von dem noch in Lösung befind-
lichen Isomer 3dII trennen.

Verbindung 3dII



Ausbeute: 5,3 g (59% d. Th.)

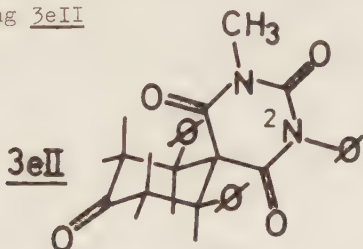
Analyse: Ber. C 74,32 H 5,34 N 6,19

Gef. C 74,08 H 5,33 N 6,18

$C_{28}H_{24}N_2O_4$ (452,51)

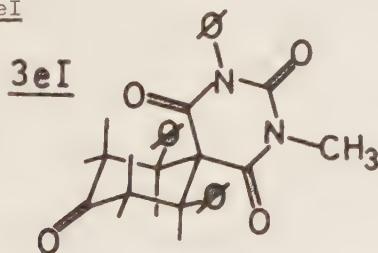
Die Trennung der Isomere erfolgte durch fraktionierende Kristallisation aus Methanol.

Verbindung 3eII



Farblose Kristalle, Fp 218° (Aceton)

Verbindung 3eI

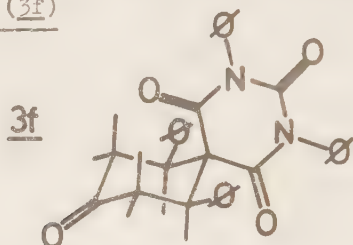


Farblose Kristalle, Fp 204° (Aceton)

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1715, 1700, 1695, 1685, 1500,
1440, 1405, 1380, 760, 745, 705,
695

MS: 452 (M^+), 321, 306, 264, 235, 218, 186, 173,
146, 119, 105

2,4,7,11-Tetraphenyl-2,4-diazaspiro(5,5)undecan-1,3,5,9-tetraon (3f)



1f und 2 lieferten 3f, Kristallisation aus Äthanol.

Ausbeute: 6,0 g (59% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 268° (Aceton)

Analyse: Ber. C 77,02 H 5,09 N 5,44

Gef. C 76,88 H 5,08 N 5,51

C₃₃H₂₆N₂O₄ (514,58)

MS: 514 (M⁺), 383, 368, 280, 264, 249, 235, 145, 130, 119

IR (KBr) cm⁻¹: 1760, 1715, 1695, 1685, 1495, 1405, 1380,
1370, 760, 755, 740, 705, 695

Darstellung der Oxime

Verfahren I

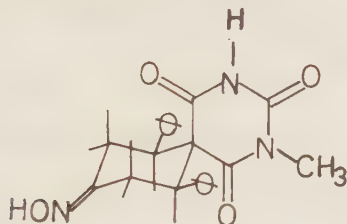
0,01 Mol Keton, 1,0 g Hydroxylammoniumchlorid, 0,9 g Bariumcarbonat werden in 75 ml Äthanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach dem Filtrieren wird die Lösung eingeengt und das Oxim fraktionierend kristallisiert.

Verfahren II

0,01 Mol Keton wird in Äthanol gelöst, mit einer wässrigen Lösung von 1,0 g Hydroxylammoniumchlorid und 1,5 g Natriumacetat versetzt und über Nacht am Rückfluß gekocht. Der

Alkohol wird im Vakuum abgezogen, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

2-Methyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro-
(5,5)undecan-1,3,5-trion (14bI)



Nach Verfahren I wurde aus 3bI 14bI dargestellt.

Ausbeute: 3,2 g (81,7% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 165° (unscharf) (Äthanol)

Analyse: Ber. C 67,50 H 5,40 N 10,73

Gef. C 67,26 H 5,40 N 10,83

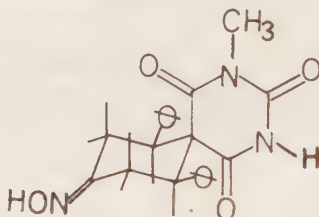
C₂₂H₂₁N₃O₄ (391,43)

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 3220, 3055, 2820, 1740, 1700, 1675
1490, 1440, 1375, 1430, 1260, 1190, 1000,
950, 760, 695

NMR (CDCl₃) ppm: 8,5 (S1) (konzentrationsabhängig)
7,2 (M10); 3,0 - 4,0 (M5); 2,85 (S3);
2,6 (Q1)

MS: 391 (M⁺), 373, 300, 231, 161, 144

4-Methyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro-
(5,5)undecan-1,3,5-trion (14bII)



Nach Verfahren I wurde aus 3bII 14bII dargestellt.

Ausbeute: 3,0 g (76,6% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 172° (unscharf) (Äthanol)

Analyse: Ber. C 67,50 H 5,40 N 10,73

Gef. C 67,40 H 5,42 N 10,77

C₂₂H₂₁N₃O₄ (391,43)

IR(KBr) cm⁻¹: 3400, 3110, 1740, 1720, 1670, 1490, 1445, 1370,
1340, 1190, 960, 900, 770, 760, 700

NMR (CDCl₃) ppm: 8,6 (S1) (konzentrationsabhängig)

7,2 (M10); 3,0 - 4,0 (M5); 2,95 (S3);

2,6 (Q1)

Darstellung des Isomerengemisches 14bI und 14bII

Aus dem Isomerengemisch 3b wurde nach Vorschrift I das
Isomerengemisch 14b dargestellt.

Ausbeute: 3,4 g (86,9% d. Th.)

Die Isomerentrennung erfolgte durch präparative DC

(Kieselgel PF 60, Schichtdicke 0,7 mm, Fließmittel Benzol/
Aceton 80/20) unter Verwendung der folgenden speziellen

Technik. Die beiden Oxime erscheinen bei UV-Betrachtung als zwei, jedoch nicht völlig voneinander getrennte Zonen. Jede der beiden Zonen wird ausgekratzt und wie folgt rechromatographiert: Das Kieselgel mit der Substanz der ausgekratzten Zone wird in einem Mörser zerrieben und in ein Reagenzglas gefüllt. Von einer präparativen Platte wird eine Startlinie von 0,3 cm ausgekratzt, hierbei wird das Kieselgel sorgfältig soweit entfernt, daß die Glasplatte völlig freiliegt. In diesen Graben wird jetzt sorgfältig unter ständigem Klopfen auf die Unterlage die ausgekratzte Zone eingetragen. Die Füllung muß über die ganze Länge des Grabens gleichmäßig verteilt sein, da anderenfalls die Fließmittelfront nicht gleichmäßig gerade läuft (s. Abb. 75) Die so beladene DC-Platte wird in eine schräg gelagerte DC-Kammer eingebracht und man wartet, bis das Fließmittel den Startbereich erreicht hat.

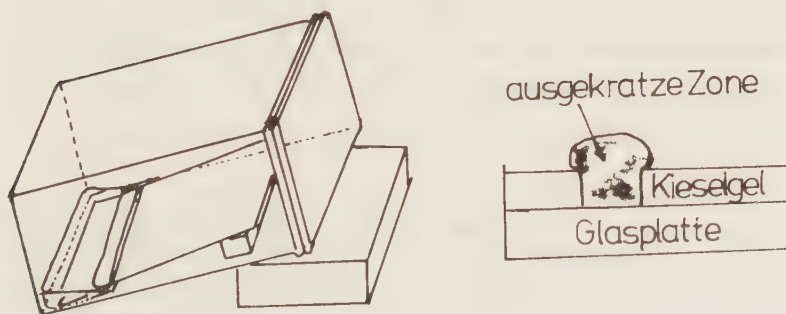
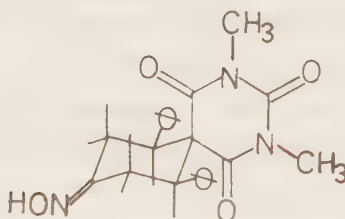


Abb. 75: Darstellung der beschriebenen Rechromatographiertechnik

Man beobachtet dann, ob die Fließmittelfront sich gleichmäßig ausbreitet, tut sie es nicht, wird die Platte aus der Kammer genommen und die Startzone so lange mit einem Spatel zusammengedrückt, bis sich die Fließmittelfront einwandfrei ausbildet.

Dieses Verfahren hat sich besonders bei der Untersuchung der chromatographischen Einheitlichkeit von DC-Flecken sowie zur Isomerentrennung bewährt.

2,4-Dimethyl-7,11-diphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro-(5,5)undecan-1,3,5-trion (14c)



Nach Verfahren I und II wurde aus 3c 14c erhalten.

Ausbeute: 3,4 g (84% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 206° (Eisessig)

Analyse: Ber. C 68,13 H 5,72 N 10,37

Gef. C 68,39 H 5,55 N 10,46

$C_{23}H_{23}N_3O_4$ (405,46)

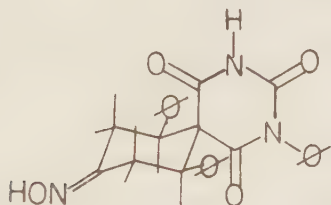
IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 1745, 1690, 1680, 1500, 1445,
1425, 1385, 1345, 950, 760, 700

NMR ($CDCl_3$) ppm: 8,5 (S1) (konzentrationsabhängig)

7,2 (M10); 3,0 - 4,0 (M5); 2,95 (S3);

2,85 (S3); 2,6 (Q1)

2,7,11-Triphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro(5,5)-undecan-1,3,5-trion (14dII)



Nach Verfahren I wurde aus 3dII 14dII dargestellt.

Ausbeute: 4,0 g (88% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 278° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 71,51 H 5,11 N 9,26

Gef. C 71,67 H 5,01 N 9,35

C₂₇H₂₃N₃O₄ (453,50)

IR (KBr) cm⁻¹: 3380, 3220, 1760, 1705, 1690, 1685,

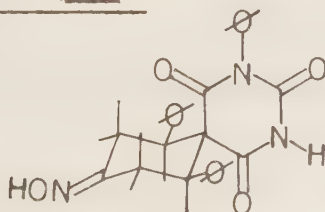
1495, 1410, 1380, 1330, 950, 780,

760, 735, 705

NMR (Pyridin-D₅) ppm: 12,6 (S1); 8,6 (S1) (beide konzen-
trationsabhängig); 7,3 - 7,8 (M13);

7,1 (M2); 2,6 - 4,6 (M6)

4,7,11-Triphenyl-9-hydroxyimino-2,4-diazaspiro(5,5)-undecan-1,3,5-trion (14dI)



Aus 3dI wurde nach Verfahren I und II 14dI dargestellt.

Ausbeute: 3,9 g (86% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 290⁰ (Äthanol)

Analyse: Ber. C 71,51 H 5,11 N 9,26

Gef. C 71,16 H 5,15 N 9,23

C₂₇H₂₃N₃O₄ (453,50)

IR (KBr) cm⁻¹: 3380, 3200, 1755, 1715, 1700, 1690, 1680,
1490, 1405, 1370, 1340, 955, 770, 750,
725, 700, 685

NMR (Pyridin-D₅) ppm: 2,18 (S1); 9,0 (S1) (beide konzentrationsabhängig); 7,2 - 7,8 (M 15);
2,8 - 4,6 (M6)

Allgemeine Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung

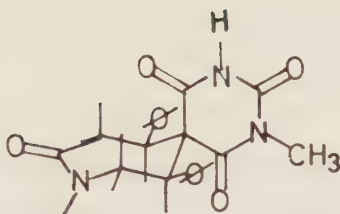
0,01 Mol Oxim werden in über Molekularsieb getrocknetem THF gelöst und unter Wasserkühlung mit 2 g Phosphor(V)-chlorid versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit Eiswasser hydrolysiert und die sich abscheidende harzartige Masse in Methanol aufgenommen und dann durch präparative DC (Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20) gereinigt.

7,12-Diphenyl-2-methyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)duodecan-1,2,3,5,9-tetraon (15bI)

Nach der Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung wurde aus 14bI das Beckmann-Produkt 15bI dargestellt.

Ausbeute: 2,1 g (56,6% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 282⁰ (Äthanol)



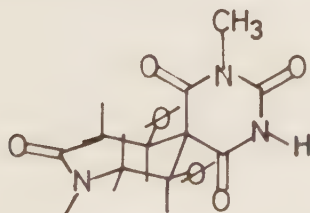
Analyse: Ber. C 67,50 H 5,40 N 10,73
 Gef. C 67,46 H 5,39 N 10,64

$C_{22}H_{21}N_3O_4$ (391,43)

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3220, 3010, 2820, 1745, 1705, 1670,
 1650, 1490, 1435, 1370, 1320, 1270, 1180,
 1125, 1060, 760, 700

MS: 391 (M^+), 362, 273, 258, 244, 231, 229, 161, 131,
 119, 104

7,12-Diphenyl-4-methyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)duodecan-
1,3,5,9-tetraon (15bII)



Nach der Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung wurde aus
14bII das Beckmann-Produkt 15bII dargestellt.

Ausbeute: 1,8 g (46% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 335° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 67,50 H 5,40 N 10,73

Gef. C 67,42 H 5,55 N 10,89

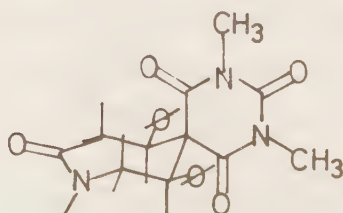
$C_{22}H_{21}N_3O_4$ (391,43)

IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 3240, 3180, 3030, 2830, 1740, 1720,
1670, 1640, 1480, 1450, 1370, 1180, 1030,
760, 700

Darstellung des Isomerengemisches 15bI und 15bII

Aus dem Isomerengemisch 14b wurde nach der Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung das Isomerengemisch 15b dargestellt. Die Trennung in die Isomeren gelang durch Rechromatographie nach dem auf S. 185 beschriebenen Verfahren.

7,12-Diphenyl-2,4-dimethyl-2,4,10-triazaspiro(5,6)duodecan-1,3,5,9-tetraon (15c)



Aus 14c wurde nach der Vorschrift für die Beckmann-Umlagerung 15c dargestellt.

Ausbeute: 1,8 g (44% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 213° (Aceton)

Analyse: Ber. C 68,13	H 5,72	N 10,36
Gef. C 68,13	H 5,71	N 10,41

$C_{23}H_{23}N_3O_4$ (405,46)

Allgemeine Darstellungsvorschrift für die Kondensation
von Mesoxalsäurediäthylester mit Barbitursäuren

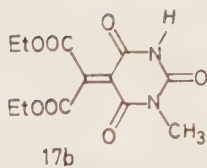
0,01 Mol Mesoxalsäurediäthylester (16) und 0,01 Mol Barbitursäure (1) werden mit einer Spatelspitze Toluolsulfonsäure in 70 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abscheiden der berechneten Wassermenge wird die organische Phase mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Abtrennen des Waschwassers das Benzol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in wenig Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen. Es fallen nach kurzer Zeit einige sehr reine Kristalle aus. Die restliche Mutterlauge läßt sich als eine honigartige Masse absaugen. Erst nach sehr langem Stehen (ca. 1 Jahr!) wird sie trotz regelmäßigen Animpfens und täglichen Kratzens plötzlich kristallin. Die Mutterlauge läßt sich ebenfalls zu Diels-Alder-Reaktionen verwenden, die Ausbeuten werden aber, wenn nicht chromatographiert wird, geringer.

1-Methyl-5(diäthoxycarbonyl-methylen)barbitursäure (17b)

1b und 16 liefern nach der Vorschrift 17b.

Ausbeute: 2,4 g (80,5% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 162° (CCl_4)



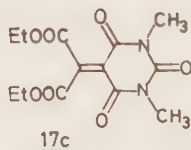
Analyse: Ber. C	48,33	H	4,73	N	9,39
Gef. C	48,49	H	4,49	N	9,36

$C_{12}H_{14}N_2O_7$ (298,25)

IR (KBr) cm^{-1} : 3190, 3070, 2980, 1740, 1730, 1720, 1680,
 1665, 1460, 1440, 1390, 1360, 1350, 1285,
 1260, 1240, 1200, 1160, 1070, 1020, 1010,
 825, 795, 750

MS: 298 (M^+), 255, 254, 225, 208, 182, 154, 138, 124

1,3-Dimethyl-5-(diäthoxycarbonyl-methylen)barbitursäure (17c)



Aus 1c und 16 wurde nach der Vorschrift 17c dargestellt.

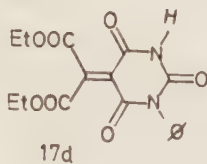
Ausbeute: 2,7 g (86,5% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 110° (CCl_4)

Analyse: Ber. C	50,00	H	5,16	N	8,97
Gef. C	50,07	H	5,21	N	8,94

$C_{13}H_{16}N_3O_7$ (312,28)

1-Phenyl-5(diäthoxycarbonyl-methylen)barbitursäure (17d)



Aus 1d und 16 wurde nach der Vorschrift 17d dargestellt.

Ausbeute: 3,0 g (83% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 245° (Aceton)

Analyse: Ber. C 56,67 H 4,48 N 7,77

Gef. C 56,54 H 4,49 N 7,82

C₁₇H₁₆N₂O₇ (360,32)

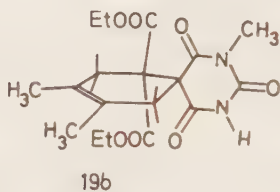
IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 3070, 2980, 1745, 1730, 1720, 1685,
1490, 1410, 1360, 1350, 1340, 1275, 1245,
1230, 1145, 1085, 1030, 790, 755, 710,
685

Allgemeine Vorschrift für die Diels-Alder-Reaktion

(Vorschrift I)

0,01 Mol Dienophil werden im Überschuß des Diens gelöst und anschließend auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Äthanol versetzt und zur Kristallisation beiseite gestellt. Die Kristallisation erfolgt häufig nicht spontan, es ist möglich, sie durch Reiben mit einem Glasstab oder durch Zugabe einer Spur Kieselgel einzuleiten.

2,9,10-Trimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-
(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (19b)



17b und Dimethylbutadien ergaben nach der Vorschrift I für Diels-Alder-Reaktionen 19b.

Ausbeute: 3,0 g (78,9% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 180° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 56,83 H 6,36 N 7,36

Gef. C 56,74 H 6,40 N 7,30

$C_{18}H_{24}N_2O_7$ (380,40)

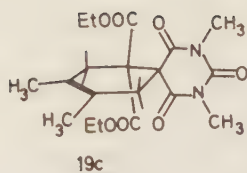
IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 3060, 2980, 2900, 1735, 1710, 1680,
 1460, 1385, 1355, 1275, 1195, 1120, 1065,
 1025, 860, 830, 755

MS: 380 (M^+), 334, 260, 233, 225, 208, 205, 181, 177,
 151, 133

2,4,9,10-Tetramethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-
(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (19c)

17c und Dimethylbutadien lieferten nach der Vorschrift I für Diels-Alder-Reaktionen 19c.

Ausbeute 3,5 g (86% d. Th.)



Farblose Kristalle, Fp 107° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 57,86 H 6,64 N 7,10

Gef. C 57,87 H 6,53 N 7,12

C₁₉H₂₆N₂O₇ (394,43)

2-Methyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo-
(2,2,1^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (21bII) und 4-Methyl-
7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo(2,2,1^{8,11})-
9-duodecen-1,3,5-trion (21bI)

17b und Cyclopentadien lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I die Isomeren 21bI und 21bII etwa im Verhältnis 1:1. Die beiden Isomere sind durch präparative DC (Benzol/Aceton 80/20, Kieselgel "Merck") trennbar. Auch fraktionierende Kristallisation aus Äthanol führt nach mehreren Schritten zur Isomerentrennung.

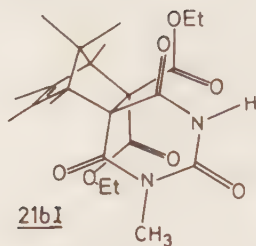
Ausbeute: 3,2 g (87,8% d. Th.)

Analyse: Ber. C 56,04 H 5,53 N 7,64

Gef. C 56,21 H 5,50 N 7,65

C₁₇H₂₀N₂O₇ (364,36)

Verbindung 21bI

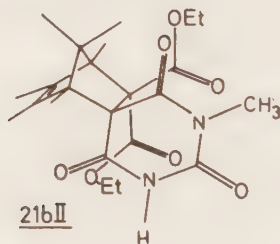


Farblose Kristalle, Fp 170° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3260, 3200, 2980, 2810, 1745, 1720, 1650,
1610, 1490, 1240, 1200, 1170, 1020, 890,
830, 790, 750, 720

MS: 364 (M^+), 291, 253, 245, 225, 217, 208, 181

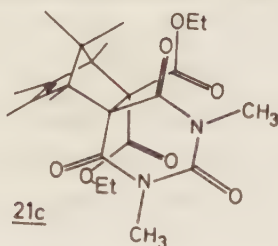
Verbindung 21bII



Farblose Kristalle, Fp 171° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3180, 3120, 2980, 1735, 1710, 1690, 1660,
1645, 1515, 1450, 1390, 1360, 1300, 1250,
1240, 1220, 1130, 890, 780

2,4-Dimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)-
bicyclo(2,2,1^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (21c)



17c und Cyclopentadien lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I unter deutlicher Erwärmung 21c. Reiben mit einem Glasstab löste die Kristallisation aus.

Ausbeute: 3,2 g (84,6% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 103° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 57,14 H 5,86 N 7,40

Gef. C 57,17 H 5,89 N 7,34

C₁₈H₂₂N₂O₇ (378,38)

2-Phenyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo-
(2,2,1^{8,11})9-duodecen-1,3,5-trion (21dII) und 4-Phenyl-

7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,6)bicyclo(2,2,1^{8,11})-
9-duodecen-1,3,5-trion (21dI)

17d und Cyclopentadien lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I die Isomeren 21dI und 21dII ungefähr im Verhältnis 1:1.

Ausbeute: 3,6 g (84,4% d. Th.)

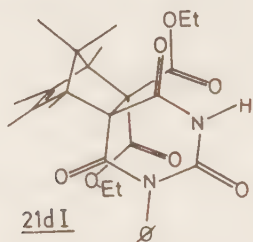
Analyse: Ber. C 61,97 H 5,20 N 6,57

Gef. C 61,87 H 5,21 N 6,59

$C_{22}H_{22}N_2O_7$ (426,43)

Die Trennung der Isomeren 21dI und 21dII ist durch fraktionierende Kristallisation aus Äthanol möglich. Auch präparative DC (Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20) führt zur Trennung.

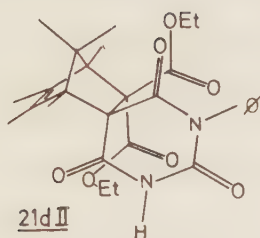
Verbindung 21dI



Farblose Kristalle, Fp 179° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3160, 3100, 3020, 2980, 1735, 1720, 1680,
1660, 1615, 1590, 1460, 1440, 1250, 1210,
1030, 830, 695

Verbindung 21dII



Farblose Kristalle, Fp 182° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 3160, 2985, 2830, 1735, 1720, 1670,
1650, 1610, 1520, 1410, 1300, 1250, 1230,
1210, 1160, 1145, 1030, 860, 690

Trans-2-methyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diaza-
spiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (23bII) und Cis-2-methyl-
11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro(5,5)9-
undecen-1,3,5-trion (23bI)

17b und Acetoxybutadien (22) lieferten nach der Diels-
Alder-Vorschrift I die Isomeren 23bI und 23bII.

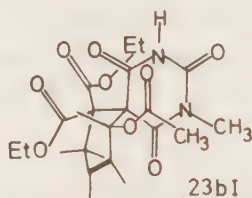
Ausbeute: 2,8 g (68,9% d. Th.)

Analyse: Ber. C 52,68	H 5,40	N 6,83
Gef. C 52,29	H 5,43	N 6,72

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ (410,38)

Die Isomerentrennung ist durch fraktionierende Kristallisation aus Äthanol möglich, aber langwierig. Besser bewährt hat sich das Verfahren, die dabei erhaltenen Fraktionen durch präparative DC (Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20) weiter zu reinigen. Die beiden Substanzen trennen sich in diesem Fließmittel nicht vollständig, es muß also immer der vordere und der hintere Teil der Produktzonen ausgekratzt und nach dem auf S.185 beschriebenen Verfahren rechromatographiert werden.

Verbindung 23bI

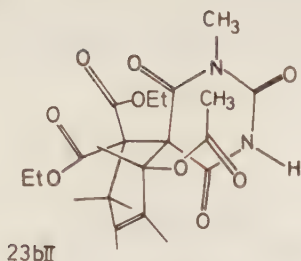


Farblose Kristalle, Fp 172^o (Äthanol)

IR (KBr) cm⁻¹: 3240, 3110, 2980, 1750, 1730, 1720, 1680,
1440, 1420, 1385, 1365, 1265, 1230, 1195,
1110, 1095, 1085, 1060, 1020, 1000, 950,
850, 730

MS: 410 (M⁺), 364, 323, 321, 276, 250, 221, 205, 177,
149, 134

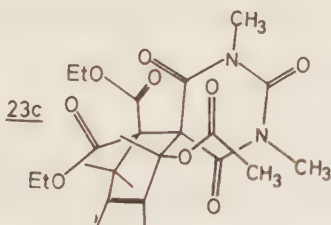
Verbindung 23bII



Farblose Kristalle, Fp 174° (Äthanol)

IR (KBr) cm⁻¹: 3190, 3060, 2970, 1755, 1735, 1710, 1685,
1460, 1440, 1390, 1360, 1295, 1270, 1220,
1200, 1095, 1055, 1015, 950, 855, 755

2,4-Dimethyl-11-acetox-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diaza-
spiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (23c)



17c und 22 lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I 23c.

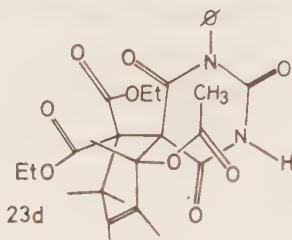
Ausbeute: 3,2 g (75,4% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 134° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 53,77	H 5,70	N 6,60
Gef. C 53,61	H 5,71	N 6,61

C₁₉H₂₄N₂O₉ (424,41)

Trans-2-phenyl-11-acetoxy-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diaza-
spiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (23d)



17d und 22 lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I 23d. Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge fand sich im präparativen DC (Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20) neben der Hauptfraktion eine sehr geringe Menge eines weiteren Produktes (ca. 5 mg). Es gelang jedoch nicht, die Struktur dieses Produkts durch ein Verschiebungsexperiment zu klären.

Ausbeute: 3,9 g (82,5% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 256° (Äthanol)

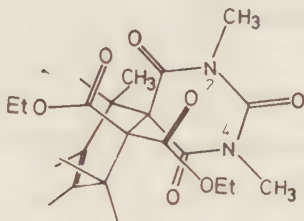
Analyse: Ber. C 58,47 H 5,12 N 5,93

Gef. C 58,41 H 5,06 N 5,92

C₂₃H₂₄N₂O₉ (472,45)

IR (KBr) cm⁻¹: 3200, 3180, 2980, 1755, 1735, 1710, 1690,
1685, 1490, 1420, 1405, 1355, 1230, 1215,
1205, 1195, 1020, 860, 755, 725, 690

2,4,11-Trimethyl-7,7-diäthoxycarbonyl-2,4-diazaspiro-
(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (25)



25

17c und Trans-1,3-pentadien lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift I einheitliches 25.

Ausbeute: 3,1 g (82,4% d. Th.)

Farblose Kristalle, Fp 148° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 57,44 H 5,35 N 7,44

Gef. C 56,67 H 5,92 N 7,36

C₁₈H₂₀N₂O₇ (376,36)

Allgemeine Darstellungsvorschrift für die Kondensation
von Barbitursäuren mit Phenylglyoxylsäuremethylester

0,01 Mol Phenylglyoxylsäuremethylester (27) und 0,01 Mol Barbitursäure werden in wenig Eisessig gelöst und mit 5 g Natriumacetat versetzt. Nach dem Zufügen einiger Tropfen Acetanhydrid wird mit 100 ml Benzol am Wasserabscheider gekocht. Nach 48 Stunden Kochzeit wird mit wenig Wasser gewaschen und das Benzol abgezogen. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und zur Kristallisation beiseite gestellt.

Cis-1-methyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-methylen)barbitur-
säure (26bII) und Trans-1-methyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-
methylen)barbitursäure (26bI)

Bei der Umsetzung von 1b mit 27 nach der Vorschrift ent-
stand das Isomerengemisch 26bI und 26bII.

Ausbeute: 2,0 g (69,4% d. Th.).

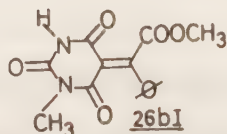
Analyse: Ber. C 58,33 H 4,19 N 9,71

Gef. C 57,54 H 4,18 N 9,61

C₁₄H₁₂N₂O₅ (288,26)

Die Trennung der Isomeren gelang durch fraktionierende
Kristallisation aus Chloroform. Es fällt zunächst 26bI
aus. In der Mutterlauge reichert sich 26bII an.

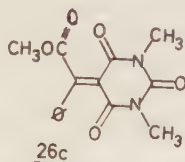
Verbindung 26bI



Farblose Kristalle, Fp 215° (CHCl₃)

IR (KBr) cm⁻¹: 3195, 3110, 3080, 1730, 1720, 1710, 1680,
1665, 1620, 1590, 1460, 1440, 1430, 1390,
1345, 1280, 1205, 1150, 1040, 1010, 830,
800, 790, 745, 720, 690, 650

1,3-Dimethyl-5(methoxycarbonyl-phenyl-methylen)barbitursäure (26c)



1c und 27 lieferten nach der Vorschrift 26c.

Ausbeute: 2,3 g (76% d. Th.)

Schwach gelbliche Kristalle, Fp. 158° (CHCl₃)

Analyse: Ber. C 59,60 H 4,67 N 9,27

Gef. C 59,60 H 4,55 N 9,32

C₁₅H₁₄N₂O₅ (302,28)

Allgemeine Vorschrift für die Diels-Alder-Reaktion
(Vorschrift II)

0,1 Mol Dienophil werden in etwas Eisessig gelöst und mit einem Überschuß Dien versetzt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Hydrochinons werden 20,0 ml Toluol zugesetzt und 48 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Äthanol aufgenommen und zur Kristallisation beiseite gestellt. Es empfiehlt sich, die Kristallisation durch Reiben mit einem Glasstab einzuleiten.

Cis-2-methyl-7-äthoxycarbonyl-9,10-dimethyl-7-phenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (29bII) und
Trans-4-methyl-7-äthoxycarbonyl-9,10-dimethyl-7-phenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (29bI)

26bI lieferte nach dem Lösen in wenig Eisessig nach der Diels-Alder-Vorschrift II das Isomerengemisch 29bI und 29bII im Verhältnis 1:1.

Ausbeute: 3,1 g (83,7% d. Th.)

Analyse: Ber. C 64,85 H 5,98 N 7,56

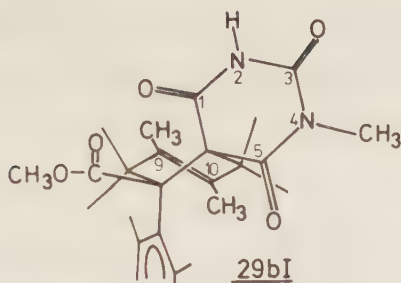
Gef. C 64,75 H 6,01 N 7,70

$C_{20}H_{22}N_2O_5$ (370,40)

Trennung der Isomere 29bI und 29bII

Fraktionierende Kristallisation aus Äthanol lieferte nach mehreren Fraktionierungsschritten 29bI. Aus der Mutterlauge gelang es, durch präparative DC das zweite Isomer anzureichern. Beide Isomere bilden in Benzol/Aceton 80/20 (Kieselgel "Merck") eine Zone, deren oberer Teil überwiegend 29bI, deren unterer Teil jedoch 29bII enthält. Rechromatographieren nach dem auf S.185 beschriebenen Verfahren lieferte nach wenigen Schritten die beiden Isomere weitgehend rein.

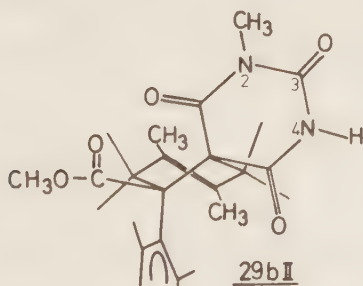
Verbindung 29bI



Farblose Kristalle, Fp 266° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 3080, 2910, 1750, 1730, 1710, 1680,
1440, 1390, 1355, 1285, 1250, 1185, 1140,
1105, 1025, 900, 845, 760, 750, 740,
735, 700

Verbindung 29bII

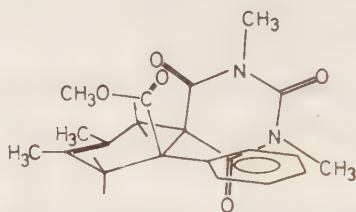


Farblose Kristalle, Fp 245° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3195, 3080, 2900, 1740, 1720, 1700, 1670,
1455, 1440, 1385, 1340, 1280, 1185, 1130,
1110, 1070, 1050, 1020, 895, 835, 755,
735, 690

MS: 370 (M^+), 338, 321, 310, 264, 228, 215, 208, 184, 169

2,4,9,10-Tetramethyl-7-äthoxycarbonyl-7-phenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (29c)



29c

26c und 2,3-Dimethylbutadien lieferten nach der
Diels-Alder-Vorschrift II einheitliches 29c .

Ausbeute : 2,9 g (75,4 % d.Th.)

Farblose Kristalle, Fp 167° (Äthanol)

Analyse: Ber. C 65,61 H 6,29 N 7,29

gef. C 65,67 H 6,29 N 7,10

C₂₁H₂₄N₂O₅ (384,43)

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 2910, 1720, 1700, 1685, 1675,
1495, 1460, 1445, 1425, 1380, 1355,
1285, 1260, 1115, 1075, 1055, 1005,
755, 700

Cis-7-äthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-dimethyl-7-phenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (30II) und

Trans-7-äthoxycarbonyl-11-acetoxy-2,4-dimethyl-7-phenyl-
2,4-diazaspiro(5,5)9-undecen-1,3,5-trion (30I)

26c und 22 lieferten nach der Diels-Alder-Vorschrift II
das Isomerengemisch 30.

Ausbeute: 3,5 g (84,5% d. Th.)

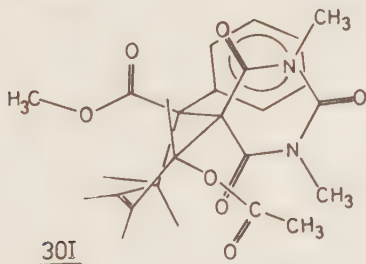
Analyse: Ber. C 60,86	H 5,35	N 6,76
Gef. C 60,96	H 5,32	N 6,78

$C_{21}H_{22}N_2O_7$ (414,41)

Trennung der Isomere

Die Trennung der Isomere gelang durch präparative DC
(Kieselgel "Merck" Benzol/Aceton 80/20). Die beiden höher-
laufenden Fraktionen enthielten jeweils 30I und 30II im
Verhältnis 3:1.

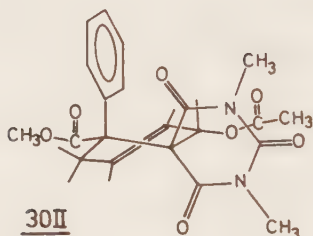
Verbindung 30I



Farblose Kristalle, Fp 128° (Äthanol)

IR (KBr) cm^{-1} : 3020, 2940, 1750, 1740, 1730, 1675, 1445,
1370, 1260, 1220, 1195, 1065, 1015, 755,
690

Verbindung 30II



Farblose Kristalle, Fp 190° (Äthanol)

In der oberen der beiden Zonen mit geringeren Rf-Werten konnte massenspektrometrisch ein weiteres Isomer 30 identifiziert werden. Es konnten jedoch nur wenige mg Produkt isoliert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) J. Berthou, B. Rérat, C. Rérat, Acta Cryst. 18,
768-777 (1965)
- 2) H. F. Ebel, Acidität der CH-Säuren, Thieme, Stuttgart
1969, S. 38
- 3) G. Ehrhart, H. Ruschig, Moderne Arzneimittel, Verlag
Chemie, Weinheim 1968, S. 292ff
- 4) E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen, Arzneimittel-
chemie I, Thieme, Stuttgart 1976, S. 75
- 5) A. L. Lehninger, Biochemie, Verlag Chemie, Weinheim
1975, S. 334ff
- 6) M. D. Larson, M. A. Major, Brain Res. 21 (2), 309-311
(1970)
- 7) B. Bobranski, R. Wojtowski, Roczniki Chem. 40(10),
1707-1715 (1966)
cit. nach C. A.: 66, 65445f
- 8) B. Bobranski, J. Pomorski, Arch. Immunol. Ther. Exp.
15(5), 751-759 (1967)
- 9) G. Kuschinsky, H. Lüllmann, Pharmakologie, Thieme,
Stuttgart 1974, S. 127ff
- 10) A. J. Vazakas, W. W. Bennetts, Journ. Med. Chem. 7,
342-344 (1964)
- 11) H. C. Scarborough, G. R. McKinney, Journ. Med. Pharm.
Chem. 5, 175-183 (1962)
- 12) A. C. Cope, P. Kovacic, M. Burg, J. Amer. chem. Soc.
71, 3658-3662 (1949)
- 13) A. C. Cope, U. S. 2,725,380, Nov. 29, 1955
- 14) J. Lee, F. A. Smith, U. S. 2,764,585, Sept. 25, 1956
- 15) R. Ya. Levina, N. N. Godovikov, Zhur. Obshei Khim. 25,
986-989 (1955)
cit. nach C. A.: 50, 3458c-f (1956)

- 16) G. Giacomello, P. Malatesta, Farm. sci. e tec. 6, 684-687 (1951)
- 17) W. J. Doran, E. M. Van Heyningen, U. S. 2,561,688, July 24, 1951; U. S. 2,561,689, July 24, 1951
- 18) E. M. Van Heyningen, U. S. 2,621,183, Dec. 9, 1952
- 19) E. Van Heyningen, J. Amer. chem. Soc. 76, 2241-2243 (1954)
- 20) A. K. Bose, S. Garratt, J. J. Pelosi, J. org. Chem. 28, 730-733 (1963)
- 21) E. Buchta, M. Fischer, Chem. Ber. 99, 1509-1517 (1966)
- 22) V. M. Vvedenskii, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1969 (6) 1092-1095
cit. nach C. A.: 72, 111406 t (1970)
V. M. Vvedenskii, M. P. Makukha, L. Ya. Makarina-Kibak, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1969 (6) 1096-1098
cit. nach C. A.: 72, 111412 s 1096-1098
- 23) S. Avery, J. Amer. chem. Soc. 50, 2512-2519 (1928)
- 24) R. W. Helmkamp, L. J. Tanghe, J. T. Plati, J. Amer. chem. Soc. 62, 3215-3219 (1940)
- 25) H.-H. Otto, Arch. Pharm. 305, 913 - 918 (1972)
- 26) H.-H. Otto, Monatsh. Chem. 104, 526-537 (1973)
- 27) H.-H. Otto, Arch. Pharm. 307, 58-62 (1974)
- 28) H. A. P. De Jongh, H. Wynberg, Tetrahedron 21, 515-533 (1965)
- 29) R. A. Subba, R. B. Mitra, Indian J. Chem. 12 (10) 1028-1030 (1974)
- 30) R. Bednar, E. Haslinger, U. Herzig, O. E. Polansky, P. Wolschann, Monatsh. Chem. 107, 1115-1125 (1976)
- 31) K. Alder, H. F. Rickert, Ber. dtsh. chem. Ges., 72, 1983 (1939)
- 32) C. J. Umberger, G. Adams, Anal. Chem. 24, 1309-1322 (1952)

- 33) S. Goenechea, Z. Anal. Chem. 218, 416-426 (1965)
- 34) S. Pinchas, Spektrochim. Act. 22, 1889-1895 (1966)
- 35) N. A. Broisevich, N. N. Khovratovich, Zh. Prikl. Spektrosk. 7 (4), 538-544 (1967)
cit. nach C. A.: 68, 86651 b (1968)
- 36) A. Sucharda-Sobczyk, Roczn. Chem. 44 (7-8), 1435-1445 (1970)
cit. nach C. A.: 74, 7995 q (1971)
- 37) H. Roepke, W. Neudert, Z. Anal. Chem. 170, 78-95 (1959)
- 38) M. Kuhnert-Brandstätter, F. Bachleitner-Hoffmann, Arch. Pharm. 304, 580-590 (1971)
- 39) J. Triepel, Diplomarbeit, Marburg/Lahn, 1975
- 40) H. A. P. De Jongh, F. J. Gerhartl, H. Wynberg, J. Org. Chem. 30, 1409-1413 (1965)
- 41) H. A. P. De Jongh, H. Wynberg, Tetrahedron 20, 2553-2573 (1964)
- 42) R. T. Coutts, R. A. Locock, J. Pharm. Sciences 57, 2096-2100 (1968)
- 43) W. Arnold, H. F. Grützmacher, Tetrahedron Lett. 1966, 1365-1374
- 44) R. T. Coutts, R. A. Locock, J. Pharm. Sciences 58, 775-776 (1969)
- 45) M. Hanack, Z. Anal. Chem. 197, 254-271 (1963)
- 46) A. A. Bothner-By, S. M. Castellano, LAOCOON III, Mellon Institute, Pittsburgh, Pennsylvania
- 47) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Thieme, Stuttgart 1973, S. 113 f.
- 48) H. Feldkamp, N. C. Franklin, Angew. Chem. 77, 798-807 (1965)
- 49) K. L. Williamson, W. S. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 83, 4623-4627 (1961)

- 50) R. U. Lemieux, J. W. Lown, *Canad. J. Chem.* 42, 893-910 (1964)
- 51) H. Booth, G. C. Gidley, *Tetrahedron Lett.* 1964, 1449-1455
- 52) E. B. Whipple, *Journ. magn. Res.* 5, 163-167 (1971)
- 53) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, Thieme, Stuttgart 1973, S. 107-111
- 54) M. Barfield, D. M. Grant, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 1899-1904 (1963)
- 55) E. Premuzic, L. W. Reeves, *Canad. J. Chem.* 42, 1498-1500 (1964)
- 56) I. Schuster, P. Schuster, *Tetrahedron* 25, 199-208 (1969)
- 57) G. Rücker, *Arch. Pharm.* 299, 688-694 (1964)
- 58) T. Ledaal, *Tetrahedron Lett.* 1968, 1683-1688
- 59) I. Leupold, H. Musso, J. Vicar, *Chem. Ber.* 104, 40-49 (1971)
- 60) T. Clerc, E. Pretsch, *Kernresonanzspektroskopie*, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1970, S. 9-12
- 61) E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 293 f.
- 62) J. Hine, *Reaktivität und Mechanismus in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart 1966, S. 236 f.
- 63) H. Yamamura, *Dissertation*, Marburg/Lahn, 1976
- 64) R. v. Ammon, R. D. Fischer, *Angew. Chem.* 84, 737-755 (1972)
- 65) R. v. Ammon, R. D. Fischer, B. Kanellakopulos, *Chem. Ber.* 104, 1072-1087 (1971)
- 66) F. I. Carroll, J. T. Blackwell, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4173-4176

- 67) A. F. Cockerill, D. M. Rackham, Tetrahedron Lett. 1970, 5149-5152
- 68) C. C. Hinckley, J. Org. Chem. 35, 2834-2836 (1970)
- 69) P. Kristiansen, T. Ledaal, Tetrahedron Lett. 1971, 2817-2820
- 70) G. H. Wahl, M. R. Peterson, Chem. Comm. 1970, 1167-1168
- 71) M. R. Willcott, R. E. Lenkinski, R. E. Davies, J. Amer. chem. Soc. 94, 1742-1744 (1972)
- 72) A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden, D. M. Rackham, Chem. Rev. 73, 553-588 (1973)
- 73) J. D. Roberts, G. E. Hawkes, J. Husar, A. W. Roberts, D. W. Roberts, Tetrahedron 30, 1833-1844 (1974)
- 74) H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer, F. Neufingerl, Monatsh. Chem. 106, 991-1003 (1975)
- 75) T. N. Huckerby in E. F. Mooney, Annual Reports on NMR-Spectroscopy 5A, Academic Press, London - New York - San Francisco 1972, S. 6-13
- 76) G. A. Webb in E. F. Mooney, Annual Reports on NMR-Spectroscopy 6A, Academic Press, London - New York - San Francisco 1975, S. 99-145
- 77) K. C. Ramey, D. C. Lini, G. Krow, ebenda, 148-156
- 78) J. Reuben, J. S. Leigh, J. Amer. chem. Soc. 94, 2789-2793 (1972)
- 79) A. F. Cockerill, D. M. Rackham, Tetrahedron Lett. 1970, 5153-5158
- 80) H. Falk, K. Grubmayr, U. Herzig, O. Hofer, Tetrahedron Lett. 1975, 559-562
- 81) C. Reyes-Zamora, C. S. Tsai, Chem. Comm. 1971, 1047
- 82) J. K. M. Sanders, S. W. Hanson, D. H. Williams, J. Amer. chem. Soc. 94, 5325-5335 (1972)

- 83) R. D. Bennet, R. E. Schuster, Tetrahedron Lett. 1972, 673-676
- 84) G. M. Whitesides, J. San Filippo, J. Amer. chem. Soc. 92, 6611-6624 (1970)
- 85) L. H. Keith, Tetrahedron Lett. 1971, 3-6
- 86) H. Hart, G. M. Love, Tetrahedron Lett. 1971, 625-628
- 87) I. Fleming, S. W. Hanson, K. M. Sanders, Tetrahedron Lett. 1971, 3733-3736
- 88) L. F. Johnson, Tetrahedron Lett. 1971, 1703-1708
- 89) P. E. Manni, G. A. Howie, B. Katz, J. M. Cassady, J. Org. Chem. 37, 2769-2771 (1972)
- 90) H. M. McConnell, R. F. Robertson, J. Chem. Phys. 29, 1361 (1958)
- 91) J. K. M. Sander, D. H. Williams, J. Amer. chem. Soc. 93, 641-645 (1971)
- 92) P. Bélanger, C. Freppel, D. Tizané, J.-C. Richer, Canad. J. Chem. 49, 1985-1986 (1971)
- 93) K. L. Servis, D. J. Bowler, J. Amer. chem. Soc. 95, 3392-3394 (1973)
- 94) J. Goodisman, R. S. Matthews, Chem. Comm. 1972, 127-129
- 95) I. Morishima, T. Yonezawa, K. Goto, J. Amer. chem. Soc. 92, 6651-6653 (1970)
- 96) O. A. Gansow, P. A. Loeffler, R. E. Davis, M. R. Willcott, R. E. Lenkinski, J. Amer. chem. Soc. 95, 3390-3395 (1973)
- 97) B. F. G. Johnson, J. Lewis, P. McArdle, J. R. Norton, Chem. Comm. 1972, 535
- 98) H. J. Keller, K. E. Schwarzhans, Angew. Chem. 82, 227-262 (1970)

- 99) H. Huber, C. Pascual, *Helv. Chim. Act.* 54, 913-915 (1971)
- 100) H. J. Reinhold, Dissertation, Marburg/Lahn, 1974
- 101) R. T. Conley, Allyn and Bacon Inc., Boston 1966, S. 167 - 169
- 102) B. Unterhalt, U. Pindur, *Arch. Pharm.* 306, 813-821 (1973)
- 103) E. Beckmann, *Chem. Ber.* 19, 988-993 (1886)
- 104) J. Seibl, *Massenspektrometrie*, Akademische Verlagsanstalt, Frankfurt/Main 1970, S. 162ff.
- 105) B. Unterhalt, *Methodicum Chemicum* Bd. 6, Thieme, Stuttgart 1974, S. 445-446
- 106) B. Camerino, G. F. Cainelli, ebenda, S. 577-580
- 107) J. Kenyon, D. P. Young, *J. chem. Soc.* 1941, 263-267
- 108) J. Meisenheimer, P. Zimmermann, U. v. Kummer, *Liebigs Ann. Chem.* 446, 205-228 (1925)
- 109) H. H. Lau, *Angew. Chem.* 73, 423-432 (1961)
- 110) E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 487
- 111) E. L. Eliel, ebenda, S. 291
- 112) S. Sternhell, *Quart. Rev.* 23, 236-270 (1969)
- 113) W. Walter, R. F. Becker, J. Thiem, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1971-1974
- 114) C. Beauté, Z. W. Wolkowski, N. Thoai, *Chem. Comm.* 1971, 700-701
- 115) P. H. Mazzocchi, H. J. Tamburin, G. R. Miller, *Tetrahedron Lett.* 1971, 1819-1820
- 116) T. H. Siddall, *Chem. Comm.* 1971, 452-453
- 117) M. Kishi, K. Tori, T. Komeno, *Tetrahedron Lett.* 1971, 3525-3528

- 118) S. B. Tjan, F. R. Visser, Tetrahedron Lett. 1971, 2833-2836
- 119) S. Farid, A. Ateya, M. Maggio, Chem. Comm. 1971, 1285-1287
- 120) B. L. Shapiro, J. R. Hlubucek, G. R. Sullivan, L. F. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 93, 3281-3283 (1971)
- 121) F. J. Kunz, O. E. Polanski, Monatsh. Chem. 100, 920-927 (1969)
- 122) C. S. Rondestvedt, C. D. Ver Nooy, J. Amer. chem. Soc. 77, 4878-4883 (1955)
- 123) J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, J. Amer. chem. Soc. 84, 297-304 (1962)
- 124) J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, Z. Naturforschg. 17b, 203-204 (1962)
- 125) J. Sauer, D. Lang, A. Mielert, Angew. Chem. 74, 352-353 (1962)
- 126) J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, Chem. Ber. 97, 3183-3207 (1964)
- 127) J. Sauer, D. Lang, H. Wiest, Chem. Ber. 97, 3208-3218 (1964)
- 128) J. Sauer, J. Kredel, Tetrahedron Lett. 1966, 731-736
- 129) D. N. Butler, A. Barrette, R. A. Snow, Synth. Comm. 5 (2), 101-106 (1975)
- 130) M. Mousseron, F. Winternitz, G. Rouzier, Compt. rend. 237, 1529-1531 (1953)
- 131) L. E. Miller, C. J. Strickler, J. Amer. chem. Soc. 76, 698-702 (1954)
- 132) K. Alder, W. Günzl, K. Wolf, Chem. Ber. 93, 809-825 (1960)

- 133) F. Fariña, P. Victory, Tetrahedron Lett. 1969,
3219-3222
- 134) R. Destro, G. Filippini, C. M. Gramaccioli,
M. Simonetta, Tetrahedron Lett. 1969, 3223-3226
- 135) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 565,
135-148 (1949)
- 136) K. Alder, N. Schumacher, Liebigs Ann. Chem. 565,
148-156 (1949)
- 137) T. Hori, K. Nakanishi, Chem. Comm. 1969, 528-529
- 138) V. F. Kucherov, N. Ya. Grigor'eva, I. N. Nazarov,
Otdel. Khim. Nauk 1959, 849-860
cit. nach C. A.: 54, 1349 h - 1354 c (1960)
- 139) W. Flaig, Liebigs Ann. Chem. 568, 1-33 (1950).
- 140) K. K. Georgieff, A. Dupré, Canad. J. Chem. 38,
1070-1075 (1960)
- 141) T. Clerc, E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie,
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main
1970, S. 73ff.
- 142) H. Biltz, H. Wittek, Ber. dtsh. chem. Ges. 54,
1035-1058 (1921)
- 143) M. A. Whiteley, J. chem. Soc. 91, 1330-1350 (1907)

L E B E N S L A U F

Am 28. 1. 1944 wurde ich als Sohn des Apothekers Dr. Hans-Otto Triepel und dessen Ehefrau Elisabeth, geborene Ros, in Reinfeld/Holst. geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Reinfeld besuchte ich bis zum Abitur 1964 das Katharineum in Lübeck.

Nach einer zweijährigen Militärdienstzeit leistete ich ein zweijähriges Praktikum in der Adler-Apotheke in Büdelsdorf (Rendsburg) ab.

Vom WS 1968 bis zum SS 1971 studierte ich in Freiburg/Br. Pharmazie.

Nach dem Staatsexamen 1971 wechselte ich zur Universität Marburg/Lahn, wo ich Chemie studierte. 1975 erwarb ich das Chemie-Diplom. Anschließend begann ich die vorliegende Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren in Freiburg die Herren:
Bernauer, Bresch, Haller, Hahn, Hefendehl, Lüttringhaus,
Marquardt, Mohr, Pohl, Preuß, Sitte, Schneider,
in Marburg:

Aurich, Bär, Berndt, Böhme, Buß, Försterling, Follmann, Hoffmann,
Kindl, Meier, Otto, Perst, Reichardt, Schweig, Seitz, Wöber
sowie Frau Prof. Eger.

